

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1902-1903. — N° 162

Essai d'étude physiologique et thérapeutique
SUR LA
THÉOPHYLLINE
(ou Théocine)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 7 Mai 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alexandre DEVARS

Né le 8 Juillet 1876, à Saint-Paul (Basses-Alpes)



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — F. PLAN, Directeur

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1902-1903. — N° 162

Essai d'étude physiologique et thérapeutique
SUR LA
THÉOPHYLLINE
(ou Théocine)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 7 Mai 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alexandre DEVARs

Né le 8 Juillet 1876, à Saint-Paul (Basses-Alpes)



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — F. PLAN, Directeur

—
1903



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales	FOCHIER. GAYET. GAILLETON. PIERRET. WEILL. MONOYER. HUGOUNENQ. CAZENEUVE. FLORENCE. LORTET. TESTUT. RENAUT. MORAT. TEISSIER. AUGAGNEUR. MAYET. TRIPPIER. POLLOSSON (Maurice). ARLOING. LACASSAGNE. COURMONT (J.). SOULIER. X.
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophthalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Physique médicale	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie externe	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie	DOYON, —
Accouchements	FABRE, —
Botanique	BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM. ROUX. COLLET. BOYER. BARRAL. MOREAU. VALLAS.	MM. SIRAUD. DURAND. PIC. PAVIOT. NOVÉ-JOSSERAND.	MM. BERARD. SAMBUC. BORDIER. COURMONT (P.) CHATIN.	MM. VILLARD. TIXIER. FABRE. REGAUD. CAUSSE, ch.
---	--	--	---

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOULIER, Président; BOYER, Assesseur;
MM. PIC et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de médecine
Membre correspondant de l'Académie de médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR LYONNET

Médecin des hôpitaux

INTRODUCTION

Le fait qu'un grand nombre de maladies très diverses se jugent par l'apparition subite de crises urinaires ou sudorales avait conduit les anciens, soucieux d'imiter les procédés de la nature médicatrice, à reproduire ces phénomènes salutaires. C'est là l'origine de la médication dépurative.

Comme le fait très justement remarquer M. le Prof. Soulier (1), cette médication semble aujourd'hui retrouver tout son éclat, depuis que l'on a apporté quelque précision dans l'étude « des matières pécantes ». En effet, les travaux de Bouchard (2) et de ses élèves ont fait connaître le rôle important que jouent en pathologie les auto-intoxications. De son côté, Armand Gautier (3) a montré, dans une série de travaux, que le fonctionnement *normal* de l'organisme *normal* ne saurait aller sans la production de déchets (les leucomaïnes) toxiques pour l'organisme lui-même, et devenant, faute d'élimination, des agents pathogènes

(1) SOULIER. — Traité de thérapeutique et de pharmacologie.

(2) BOUCHARD. — Leçons sur les auto-intoxications, Paris 1887.

(3) A. GAUTIER. — Les toxines microbiennes et animales, 1896.

directs. Enfin, le rôle que l'on attribue aux toxines semble de plus en plus l'emporter sur celui de l'agent producteur : le microbe. Produits solubles, celles-là charriées par le torrent circulatoire vont nuire à l'organisme tout entier alors que celui-ci reste souvent cantonné. Aussi est-il du devoir du médecin d'éviter autant que possible la production de toutes ces substances nuisibles et surtout de favoriser leur élimination.

La médication dépurative répond à cette deuxième condition. Elle peut agir sur le sang, véhicule de tous ces poisons : *directement*, par la saignée, moyen précieux mais héroïque, auquel on n'aura recours qu'en dernier ressort; *indirectement*, en s'adressant aux émonctoires naturels.

Parmi ceux-ci, le rein a de beaucoup le plus grand rôle. La diurèse, dit le Prof. Soulier, est l'instrument par excellence de la dépuration organique, tandis que la purgation et la diaphorèse sont, en général, peu efficaces. Cela est encore plus vrai lorsqu'il s'agit de faire évacuer des œdèmes et des hydropisies. « La déshydratation de l'organisme par les émonctoires autres que les reins est bien difficile à obtenir et encore plus à maintenir. » (Hayem) (1).

C'est dire toute l'importance de la médication diurétique, que Laure (2) considère avec raison comme une des ressources les plus précieuses de la thérapeutique. Née avec la médecine elle-même, elle s'est

(1) HAYEM. — La médication antihydrotique. Leçons de thérapeutique, tome II,

(2) LAURE. — De la médication diurétique. Thèse d'agrégation, 1878.

constamment enrichie, Hippocrate, Galien, Celse emploient des diurétiques dont nous nous servons encore, les Arabes y ajoutent les sels, et, au XVIII^e siècle, en faisant connaître les propriétés de la digitale, Withering lui fait faire un grand pas. La thérapeutique contemporaine augmente encore une liste déjà longue avec le seigle, les succédanés de la digitale, la lactose, etc. En même temps, les travaux de Gubler et de G. Sée constituent les premières recherches vraiment physiologiques sur l'action des diurétiques.

Ces deux auteurs (1) attirent l'attention sur deux médicaments nouveaux : la caféine et la théobromine. Depuis longtemps déjà on est revenu de l'enthousiasme de Gubler, la caféine pour personne n'est le « diurétique idéal », la théobromine, au contraire, a eu jusqu'à ce jour les faveurs de la clinique. A côté de cette dernière, dans la famille de la Xanthine, à laquelle elle appartient, son isomère la théophylline, dont nous avons essayé de faire l'étude, paraît avoir une action diurétique encore plus marquée.

Après quelques mots d'historique, nous étudierons en autant de chapitres les propriétés chimiques de la théophylline, son action physiologique, ses effets thérapeutiques, le mode d'emploi et les doses, et l'étude des observations qui terminent ce modeste travail nous montrera quels en sont les indications et les contre-indications.

(1) GUBLER. — Commentaire thérapeutique.

G. SÉE. — Académie de médecine, 1^{er} août 1893.

Mais avant d'aborder l'étude de notre sujet, qu'il nous soit permis de remercier tous ceux de nos maîtres et de nos amis qui, par leur concours, ont contribué à rendre plus facile la tâche que nous avons entreprise.

M. le D^r Lyonnet, médecin des hôpitaux, a eu l'idée première de cette thèse; il nous a accueilli avec cette bienveillance et cette bonté que connaissent tous ceux qui ont pu suivre son service et ne nous a pas ménagé ses conseils. Nous nous permettons de lui rappeler qu'il fut en médecine un de nos premiers maîtres; nous n'oublierons jamais quel plaisir nous avons à suivre ses causeries cliniques à la fois si simples et si pratiques. A tous ces titres, il a droit à notre profonde reconnaissance; qu'il soit assuré qu'elle ne lui fera point défaut.

M. le Prof. Soulier nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous le prions de recevoir l'expression de notre vive gratitude.

A l'École vétérinaire, M. le Prof. Arloing, en nous permettant l'accès de son laboratoire, nous a donné une marque évidente de faveur dont nous apprécions tout le prix, nous l'en remercions très respectueusement. Nous avons trouvé en M. Maignon, chef des travaux de physiologie, non seulement un guide précieux pour mener à bien nos expériences, mais un véritable ami que nous ne saurions oublier.

Que MM. le Prof. Courmont, Mouisset et Josserand, médecins des hôpitaux, veuillent bien recevoir le faible hommage de notre reconnaissance pour les observations qu'ils nous ont si gracieusement fournies.

M. Boulud, pharmacien en chef de l'Antiquaille, et M. Mérieux, mettant à notre disposition leur connaissance approfondie de la chimie, nous ont été d'un grand secours, nous les en remercions bien sincèrement.

Enfin, notre camarade Arbez a été pour nous un précieux collaborateur : c'est avec une patience insaisissable qu'il a mis à notre service sa remarquable connaissance des langues étrangères. Nous sommes heureux, à cette occasion, de lui exprimer notre sympathie et les vœux que nous formons pour le succès de ses études.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE

A la suite de ses expériences, Schröder(1) avait été amené à considérer à la caféine deux propriétés bien distinctes; l'une : action du système nerveux sur les vaso-moteurs et qui nuit à la diurèse plus qu'il ne la favorise, puisque, au lieu d'une simple hypertension, elle peut amener la tétanisation des artérioles rénales; et l'autre : action directe sur le rein caractérisée par la production d'une sécrétion urinaire très abondante.

C'est en partant de cette donnée qu'il s'est demandé si d'autres corps appartenant à la même famille que la caféine n'auraient pas une action diurétique aussi nette tout en produisant une excitation centrale minime. Il vit ainsi les avantages de la théobromine, qui n'agit que sur l'épithélium rénal et avec une énergie beaucoup plus grande.

(1) SCHRÖDER. — Archiv. fur. esp. path. und pharmac. Bd XXII et XXIV, p. 85.

Mais à côté de la caféine (triméthylxanthine) et de la théobromine (diméthylxanthine) existent toute une série de substances désignées sous le nom collectif de xanthines, très voisines les unes des autres, et qui sont, à des degrés divers, toutes douées des mêmes propriétés; parmi elles la paraxanthine et la théophylline semblent avoir le pouvoir diurétique le plus accusé. La première, trouvée par Salomon dans l'urine de l'homme, n'a pu, jusqu'à présent, être préparée artificiellement en grande quantité.

La théophylline a été trouvée dans l'extrait de thé par Kossel, en 1888, et pendant longtemps ne fut l'objet d'aucune étude particulière. Ce corps ne se trouve en effet qu'en très petite quantité dans les feuilles de thé comparativement à la caféine; les procédés d'extraction, difficiles et coûteux, le rendaient d'un prix très élevé (15.000 francs le kilogramme), aussi restait-il inaccessible à l'usage thérapeutique et même à l'expérimentation.

Il n'en fut plus de même lorsque le Prof. Traube, de Berlin, put obtenir par voie synthétique la reconstitution artificielle des xanthines au moyen de l'acide cyanacétique. La synthèse de la théophylline s'est montrée d'une exécution facile. La Société des Produits Bayer, qui a bien voulu mettre à notre disposition ce produit nouveau et que nous tenons à remercier ici pour tous les renseignements qu'elle nous a fournis, a repris en grand le procédé de Traube. La théophylline ainsi obtenue est livrée sous le nom de théocine. C'est depuis que l'emploi de cette substance a pu devenir possible.

Les travaux les plus importants ont été faits en Allemagne. Bien avant toute étude expérimentale, dans ses travaux sur les dérivés de l'acide urique, Fischer (1) avait fait connaître les propriétés chimiques de la théophylline et indiqué un procédé de synthèse que nous reproduisons plus loin. En France, à part un travail paru dans les *Archives de l'Université de Lyon* et dû à M. Causse, nous n'avons jamais trouvé dans les ouvrages classiques d'étude détaillée sur la théophylline. Tout au plus trouve-t-on son nom signalé dans le *Traité de Chimie* d'A. Gautier; il en est fait aussi mention dans une communication de Huchard à la Société de Biologie (13 décembre 1897), à propos d'intoxications dues à la théobromine. Cet auteur recommande de vérifier la pureté du produit basée sur son peu de solubilité dans l'eau et l'alcool froid, tandis que, dit-il, la caféine et la théophylline, qui y sont quelquefois mélangées, sont plus solubles. Béhal (*Chimie organique*) donne cependant, en même temps qu'une formule détaillée, les principales propriétés de la théophylline.

En 1900, Ach, au laboratoire de physiologie de Strasbourg, expérimenta, au point de vue de l'action diurétique, un grand nombre de corps appartenant à la famille de la xanthine. Ses recherches ont porté surtout sur les diméthylxanthines : théobromine, théophylline et paraxanthine. La même année, Albansen (2) avait déjà fait l'étude des monométhylxanthines.

(1) FISCHER. — Berichte 5 Deutsch chem Ges XXXIII. 435 Synthesen in der puringruppe.

(2) ALBENSEN. — Archiv fur exp. path. und pharm. Bd XLIII, 305.

Les résultats obtenus par Ach furent publiés dans un remarquable article des *Archiv für experimentelle pathologie* (1900), auquel nous avons fait de nombreux emprunts.

C'est en partant des conclusions de ce dernier auteur que le Prof. Minkowski expérimenta la théocine dans son service, à l'hôpital Augusta, de Cologne, et fit connaître les premiers faits cliniques dans un substantiel mémoire (*Therapie der Gegenwart*, novembre 1902). C'est le résumé de ce travail, paru dans l'*Union pharmaceutique* et l'*Apotheker Zeitung*, qui a été l'origine de notre étude. C'est aussi en 1902 que Dresser, au Congrès des naturalistes de Carlsbad, attira l'attention sur les propriétés diurétiques de la théocine chez l'homme, après en avoir fait l'étude pharmacologique : Ses travaux ont été résumés par le Dr Doerling. (*München med. Wos.*, nov. 1902.)

Avec Minkowsky commence la phase clinique, depuis la théocine a été employée par un assez grand nombre de praticiens. En février 1903, Meinertz (1), médecin assistant à l'hôpital de Charlottenbourg, publie les résultats obtenus dans le service du Prof. Grawitz. A la même époque, M. le Dr Chevalier (2) fait connaître le résultat de ses expériences faites au laboratoire du Prof. Pouchet et en même temps résume les travaux antérieurs. Dernièrement, presque simultanément, le Prof. Schlesinger (3), de Vienne, et le Dr Kraner (4), assistant de la clinique de Riegel,

(1) MEINERTZ. — Therapie Monatshefte, fév. 1903.

(2) CHEVALIER. — Revue de thérap., 1^{er} fév. 1903.

(3) SCHLESINGER. — Therapie der Gegenwart, mars 1903.

(4) KRANER. — Münch med. Wochenschr., mars 1903.

à Giessen, arrivent à des conclusions à peu près semblables. Pour tous, les propriétés diurétiques de la théocine sont incontestables.

Dans notre travail, nous avons eu moins la prétention de faire œuvre personnelle, ce qui eut été au-dessus de nos forces, que de rassembler dans une étude d'ensemble tous les travaux antérieurs. Notre but a été de corroborer par un certain nombre d'expériences les résultats obtenus par les auteurs précédents, et de réunir le plus grand nombre d'observations possible, tendant à établir nettement la valeur thérapeutique de ce médicament, qui mérite (comme nous espérons le prouver) d'appeler l'attention des cliniciens.

CHAPITRE II.

ÉTUDE CHIMIQUE

Les corps xanthiques et l'acide urique. — La théophylline, comme tous les autres corps xanthiques, appartient à la grande classe des leucomaines, divisées par Armand Gautier (1), en leucomaines xanthiques, créatiniques et névriniques. Ce savant chimiste fait remarquer l'étroite parenté qui existe entre ces corps et les uréides dont l'acide urique est le type, et parmi ceux-ci ce sont les xanthines qui s'en rapprochent le plus, aussi les appelle-t-on encore corps uro-xanthiques. Avant d'arriver à la théorie de Fischer, qui fait dériver toutes ces substances d'un noyau unique : celui de la purine, nous ne croyons pas inutile de dire quelques mots sur les relations des bases xanthiques et de l'acide urique.

Parenté chimique. — Les corps de la série xanthiques ont les mêmes propriétés chimiques que les

(1) GAUTIER. — *Loc. cit.*

uréides, ils n'en diffèrent que parce qu'ils ne donnent pas, par dédoublement ou hydratation, naissance à l'urée mais la pulpart fournissent de la guanidine $C Az^3 H^3$ base susceptible de donner de l'urée en s'hydratant et en perdant AzH^3 , de son côté l'acide urique, soumis à l'action de l'hydrogène naissant en présence de l'amalgame de sodium et de l'eau, se transforme successivement en xanthine et hypoxanthine.

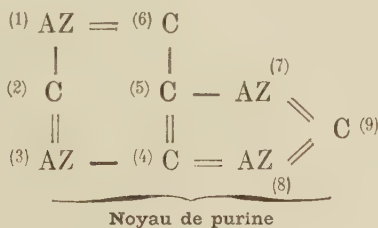
Communauté d'origine. — D'après Gautier, à qui nous empruntons la plupart de ces détails, les leucomaines proviennent des albuminoïdes par une série de dédoublements, résultat d'hydratations et d'oxydations successives dans l'économie animale ou végétale; pour Kossel (1), elles dérivent des acides nucléiques qu'elles constituent par leur union avec l'acide phosphoglycérique. Bien que l'on ne connaisse pas encore très exactement l'origine et le mode de formation de l'acide urique, les travaux d'Horbaczewski lui assignent, comme lieu de formation, la nucléine des globules blancs. Cette nucléine, soumise à un commencement de putréfaction avec l'eau, donne une substance qui n'a pas été isolée mais qui, par ébullition, laisse de la xanthine et par oxydation fournit de l'acide urique. Ce dernier, d'après les théories les plus récentes, représenterait un produit de transformation spécial à certaines substances difficiles à dédoubler et à oxyder, telles que la nucléine des noyaux cellulaires et du sang et serait presque tou-

(1) KOSSEL. — Archives de du Bois Reymond, 1894, p. 194.

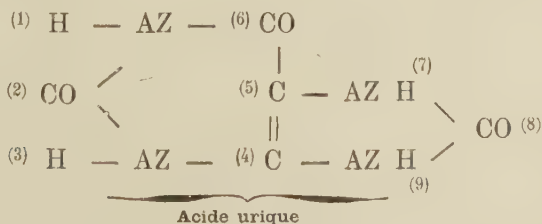
jours accompagné de corps xanthiques autant de produits d'oxydation incomplète des substances qui composent ces noyaux.

Théorie de Fischer. — Telle est la relation qui existe entre l'acide urique et les bases xanthiques. L'étude des dérivés méthylés de l'acide urique obtenus, soit directement par l'action de l'iodure de méthyle en présence de la potasse sur l'acide urique, soit par le dédoublement de la caféine ou de la théobromine, avait montré des cas d'isomérisie que Fischer (1) explique en admettant dans l'acide urique l'existence d'un noyau spécial commun aux xanthines et à l'acide urique et qu'il nomme purine.

Dans le schéma de la purine, il affecte les atomes de carbone et d'azote de la façon suivante :



L'acide urique devient, dans cette annotation, le tétra-hydro 1-3-7-9 trioxypurine 2-6-8 et la xanthine la dioxypurine 2-7.



(1) *Loc. cit.*

Nous croyons inutile de donner la formule de la troisième diméthylxantine 1-7 ou paraxanthine, ainsi que celle de la caféine : triméthylxanthine 1-3-7.

Propriétés physiques. — La théophylline est une poudre cristallisée, blanche, de saveur amère.

Elle peut se présenter aussi sous la forme de grandes lamelles incolores clinorhombiques renfermant une molécule d'eau de cristallisation $C^7H^8AZ^4O^2 + H^2O$. Elle perd son eau de cristallisation à 110° et fond à 264° . La théobromine au contraire, se sublime sans fondre et la paraxanthine, son autre isomère, ne fond qu'à 284° .

Solubilité. — La théophylline est peu soluble dans l'eau et l'alcool froids, mais beaucoup plus cependant que la théobromine.

Voici à ce sujet le tableau suivant que nous empruntons à Dresser.

Une partie de théocine demande pour se dissoudre :

	à $15-18^\circ$ centigrades.	à 37°
Eau.....	179 parties.	85 parties
0, gr. 25 d'HCl } acide stomacal }	172 —	71,5 —
1 0/0 de soude } soude intestinale }	64 —	39,5 —

A 100° degrés la théocine est très soluble dans l'eau mais elle précipite dès que le liquide se refroidit, elle est soluble aussi dans l'alcool bouillant, dans l'ammoniaque diluée, ainsi que dans le cinnamate de soude. La théobromine est à peu près insoluble dans ces liquides et ne se dissout que dans 1.600 parties d'eau.

Sous ce rapport, comme pour beaucoup d'autres, la théocine se rapproche plus de la caféine.

Propriétés chimiques. — La théocine peut se combiner, soit avec les alcalis, soit avec les acides, elle partage ce caractère avec les autres bases xanthiques « qui jouent à la fois le rôle de bases et celui d'acides faibles » (Hugouneng) (1). Comme le fait remarquer le professeur Soulier (2) à l'encontre des alcaloïdes vrais, bases aussi énergiques que l'ammoniac, n'entrant pas en combinaison avec les alcalins, ce ne sont que des alcaloïdes faibles, les sels qu'elles forment par leur union avec les acides sont peu stables, d'où la nécessité, dit-il, de les employer pures ou sous forme de sels doubles.

Ces caractères sont peut-être encore plus accentués avec la théocine qu'avec la caféine et la théobromine, tandis que celles-ci ont une réaction neutre, celle-là est légèrement acide, le papier de tournesol, trempé dans une solution de théocine, devient rouge violacé. Elle fonctionnerait, d'après Causse, comme acide monobasique faible, toutefois elle se comporte aussi comme base, puisqu'elle forme des lactates, des chlorhydrates, citrates, benzoates, tous ces sels sont peu solubles et ne permettent pas l'emploi d'injections hypodermiques. Le salicylate que nous avons employé est plus soluble.

Avec les alcalis elle forme des sels, ils correspondent à une combinaison de molécule à molécule, le

(1) HUGOUNENG. — Précis de chimie physiologique. Coll. Testut.

(2) SOULIER. — Traité de thérapeutique.

sel d'ammonium pour se former demande par exemple un centimètre cube de solution normale d'ammoniac (1,7 % d' AzH^3) pour 0 gr. 20 de théocine (poids moléculaire 198) $\text{AzH}^3 \text{Pm} = 17$.

C'est d'après Minkowsky le sel d'ammonium qui est le plus soluble, vient ensuite le sel de potassium et enfin celui de sodium.

Réactions. — Elle donne également avec l'azotate d'argent un composé très soluble dans l'acide nitrique faible, peu soluble dans l'ammoniaque et qui peut cristalliser dans l'ammoniaque chaude en petits cristaux brillants qui renferment :



Elle fournit un chloroplatinate, un chloraurate et un chlorhydrate bien cristallisés, le chlorhydrate se dissocie dans l'eau.

Evaporée au bain-marie avec de l'acide nitrique, la théophylline doit laisser un résidu jaune qui passe au jaune foncé par la soude (et non au rouge comme le fait la xanthine). Elle ne donne donc pas la réaction de la muréxide ce qui la différencie nettement de la caféine.

Evaporée à sec avec un mélange d'acide nitrique et d'eau de chlore ou bien avec de l'eau de chlore ou de l'eau de brome, elle donne un résidu rouge écarlate qui passe au violet par l'ammoniaque, et se décolore par la soude; cette dernière réaction lui est commune avec la théobromine.

Chauffée à 100° avec de l'iodure de méthyle en solution méthylique, la combinaison argentique de la

théophylline fournit de l'iodure d'argent et de la caféine ce qui établit sa constitution comme nous le faisons remarquer au début de ce chapitre.

Nous voyons dit Chevalier (1) a qui nous empruntons la plupart de ces détails, qu'il est assez facile par ces divers caractères de différencier la théophylline de la théobromine d'une part et de la caféine de l'autre ; et ces quelques réactions devront toujours être contrôlées afin de s'assurer de la pureté du produit.

Préparations. — La théophylline peut être obtenue soit directement en traitant l'extrait du thé (méthode analytique) soit par synthèse, ce dernier procédé permettant seul d'en préparer de grandes quantités.

Nous donnerons successivement le procédé de Kossel le premier en date, puis ceux de Traube et de Fischer, c'est d'après le premier de ces deux procédés de synthèse que la théocine est préparée.

Procédé de Kossel. — Il consiste à traiter l'extrait de thé une fois que la plus grande partie de la caféine en a été retirée, par l'évaporation et la cristallisation.

Le résidu sirupeux est étendu d'eau fortement additionnée d'ammoniaque et précipité par l'azotate d'argent. On filtre le précipité ainsi obtenu, et on le met à digérer avec de l'acide azotique.

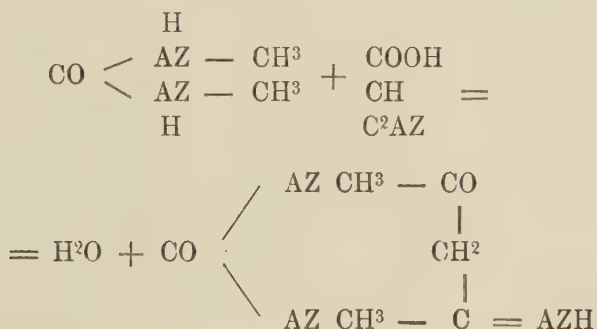
Les sels doubles d'adénine et d'hypoxanthine se séparent par le refroidissement. Après avoir filtré la solution on la sature d'ammoniaque, ce qui amène la

(1) CHEVALIER, *loc. cit.*

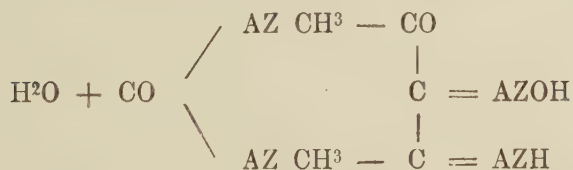
précipitation des combinaisons argentiques de la xanthine et de la théophylline. Les sels d'argent sont décomposés par l'hydrogène sulfuré et la théophylline se sépare de la xanthine par cristallisation.

Procédé de Traube (synthèse). — L'acide cyanacétique et la diméthylurée donnent par condensation avec formation d'eau la :

1-3 diméthyl — 2-6 dioxy — 4-imidopyrimidine.

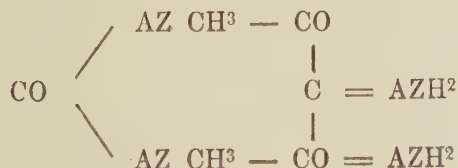


Ce dernier corps donne avec l'acide azotique la combinaison isonitreuse de la formule.



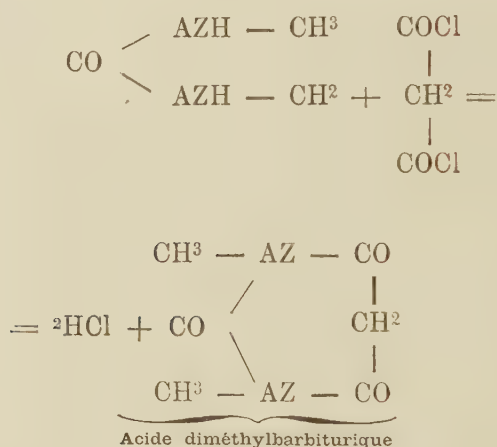
qui dans la réduction donne la :

1-3 diméthyl — 2-6 dioxy — 4-5-diamidopyrimidine.



En chauffant avec de l'acide formique on obtient la théophylline avec mise en liberté d'eau.

Procédé de Fischer (1). — La synthèse de la théophylline a été réalisée en prenant pour point de départ l'acide diméthylbarbiturique que l'on transforme en acide diméthylpseudo-urique, puis en acide urique diméthylé 1-3. La diméthylurée symétrique donne avec le chlorure de malonyle l'acide diméthylbarbiturique.

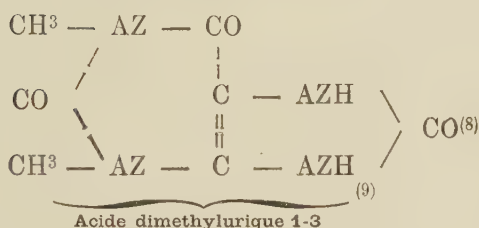
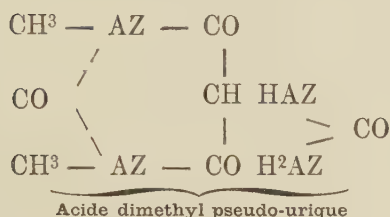
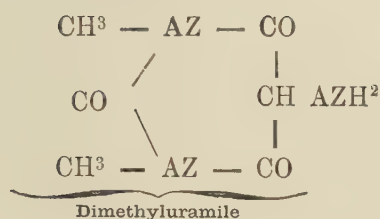


Celui-ci est traité par l'acide nitreux, on obtient le dérivé nitrosé ou acide diméthylviolurique que la réduction transforme en diméthyluramile.

La diméthyluramile s'unit à l'acide cyanique pour former un cyanate qui déshydraté par l'acide oxalique conduit à l'acide diméthylurique ou 1-3.

(1) Extrait de CAUSSE : Les alcaloïdes végétaux.

— 27 —



Pour passer de l'acide diméthylurique à la théo-phylline il suffit de transformer le groupe CO ⁽⁸⁾ en CH et de créer sur l'azote ⁽⁹⁾ la double liaison. Pour cela Fischer a eu recours à l'action du mélange $\text{POCl}^3 + \text{PCl}^3$ qui donne la chlorothéophylline, et celle-ci réduite par HI à 100° conduit enfin à la théo-phylline.

CHAPITRE III

ACTION PHYSIOLOGIQUE

En raison de l'importance de ce chapitre nous le diviserons en 3 paragraphes : A. action sur les animaux ; B. action sur l'homme ; C. action sur la sécrétion urinaire.

A. Action sur les animaux

Dans la plupart des expériences suivantes la théo-cine a été employée en solution à 2 % dans du sérum physiologique et injectée à la température de 35° environ, température au-dessous de laquelle le corps précipite à ce degré de concentration.

La tension artérielle a été prise dans la carotide ; à cet effet une canule introduite dans l'artère préalablement dénudée, est reliée par une série de tubes remplis de carbonate de soude à un manomètre à mercure dont les variations sont transmises à un flotteur lui-même en relation par un jeu de poulies à un style inscripteur. Un sphygmoscope, en doigt de

gant, très sensible placé sur le trajet du tube allant de la canule au manomètre communique avec un tambour à levier ce qui donne le nombre des pulsations. La courbe des mouvements respiratoires est fournie par un pneumographe fixé sur le thorax de l'animal.

Tous les tracés ont été inscrits simultanément au moyen de l'appareil de M. Chauveau, ce qui nous a permis d'avoir un tracé presque continu. Dans les planches que nous reproduisons la courbe inférieure représente le temps, chacune des divisions étant égale à une demie seconde ; viennent ensuite le tracé de la respiration celui du pouls et en dernier lieu celui de la tension dont la valeur est indiquée par la hauteur de la perpendiculaire élevée de la ligne du temps sur la ligne moyenne de la tension.

EXPÉRIENCE I.

Chien de forte taille et du poids de 20 kilogrammes.

Début de l'expérience à 4 heures du soir. L'animal qui vient d'être fixé sur la table à expérience et auquel on a isolé la carotide manifeste pendant quelque temps de l'agitation et de la dyspnée, peut-être le pneumogastrique a-t-il été touché pendant la dénudation ? Ces phénomènes s'atténuent beaucoup et à 4 heures 16 nous prenons un premier tracé (planche I).

La tension est faible, les mouvements respiratoires sont un peu accélérés 26 à la minute et de faible amplitude, les pulsations sont fortes, régulières et au nombre de 114.

4 h. 20. — Injection dans la jugulaire interne de 50 centimètres cubes de solution représentant 5 centigrammes de théocine par kilogr. d'animal. L'injection est poussée très lentement

pendant 7 minutes. Pas de douleur, pas d'excitation, la tension n'a pas varié.

4 h. 32. — Le tracé pris 5 minutes après la fin de l'injection (planche II) nous montre que la tension s'est légèrement élevée. Les pulsations sont devenues plus fréquentes, de 114 elles ont passé à 138 à la minute, par contre les mouvements respiratoires sont devenus beaucoup plus lents, 18 à la minute, mais ils ont augmenté beaucoup d'amplitude.

4 h. 45. — Pas de modifications appréciables depuis le dernier tracé, peut-être la tension a-t-elle légèrement baissé.

4 h. 53. — Les mouvements respiratoires augmentent encore d'amplitude, et leur fréquence tombe à 16 par minute, la tension redevenue égale à ce qu'elle était avant l'injection, les mouvements du cœur sont à 136.

5 h. 04. — Le cœur devient plus accéléré, pulsations petites, mais régulières 150, la tension ne varie pas. A ce moment le chien commence à s'agiter, aux périodes d'agitation succèdent des périodes de calme absolu. Pas de modification de la sensibilité, le pincement et la piqûre ne déterminent pas de contractions.

5 h. 15. — Même état. Seconde injection de 25 cc. de solution poussée lentement pendant 3 minutes. L'animal qui n'avait manifesté aucune douleur pendant la première injection, cette fois devient immédiatement très agité et pousse des cris plaintifs. Pendant qu'il se débat la tension s'élève beaucoup, mais le tracé pris pendant une période de calme ne révèle pas de modifications, tandis que le cœur paraît s'affaiblir et s'accélère de plus en plus. La respiration désordonnée au moment de l'injection redevient calme, mais reste fréquente, elle est moins forte que précédemment, mais très régulière.

5 h. 20. — Cris, secousses convulsives des membres contracturés en extension, mâchonnement, pas de salivation. Le cœur est de plus en plus faible et devient irrégulier, il est incomptable même sur le tracé qui donne l'aspect d'une ligne très finement ondulée. La pression baisse.

5 h. 28. — Il se forme un caillot dans la canule, mais il se désagrège sans qu'il soit besoin de la changer de place et de vider le manomètre.

5 h. 30. — Nouvelle injection de 25 centimètres cubes.

La tension baisse immédiatement, le cœur très accéléré semble cependant s'être relevé un peu (planche III). La respiration est haletante. Issue par l'urèthre d'un liquide blanchâtre et filant.

5 h. 36. — L'agitation est extrême, l'animal pousse des cris continuels, convulsions généralisées, en même temps vomissement et miction très abondante.

5 h. 45. — Une injection de 30 centimètres cubes n'amène pas une recrudescence de ces phénomènes, sauf une miction beaucoup plus abondante encore que la précédente. La pression a baissé beaucoup, mais cependant est encore au moins la moitié de ce qu'elle était au début de l'expérience, les mouvements du cœur au lieu de continuer à s'accélérer paraissent se ralentir et devenir très faibles. La dyspnée est de plus en plus intense.

6 h. — Convulsions courtes, mais très accentuées se succèdent avec une très grande rapidité. La sensibilité est diminuée, mais non abolie, les membres sont agités de tremblements.

Ne pouvant continuer l'expérience l'animal est tué par section du bulbe. A l'autopsie congestion des poumons et des reins, foie moins congestionné. cœur en systole et vide de sang.

EXPÉRIENCE II.

Elle ne diffère de la précédente qu'en ce que le pneumo-gastrique gauche a été excité à plusieurs reprises au cours de l'expérience.

Chienne de 11 kilogr. 500 a uriné au moment de commencer l'expérience.

3 h. 30. — Après avoir suivi le même dispositif que dans le cas précédent on prend un premier tracé sur l'animal normal. La respiration est de grande amplitude, mais peu fréquente, 15 inspirations à la minute, tension forte, pulsations 124.

3 h. 41. — Injection de 29 cc. de solution, soit 5 cgr. par

kilogr. et poussée très lentement dans la jugulaire, l'animal s'agite pendant cette opération.

3 h. 47. — Pas de modification de la tension artérielle, le cœur est un peu plus fréquent, la respiration n'a pas variée, on remarque seulement quelques pauses en inspiration.

3 h. 49. — Le pneumogastrique gauche est excité, arrêt du cœur, la tension baisse tout à coup.

3 h. 56. — Convulsions, cris, la tension s'élève par l'agitation, défécation, selles demi-molles.

3 h. 58. — Les mouvements respiratoires augmentent de fréquence 26, le pouls et la tension ne varient pas.

4 h. 5. — La tension commence à baisser, mais très légèrement.

4 h. 9. — Nouvelle excitation du pneumogastrique, arrêt du cœur.

4 h. 15. — Les convulsions spasmodiques continuent et augmentent d'intensité, cris continuels, évacuation de selles diarrhéiques.

4 h. 22. — Caillot qui oblige à remonter le manomètre, il ne s'est pas perdu de sang pendant l'opération,

4 h. 30. — La pression a baissée beaucoup, les mouvements respiratoires sont devenus très fréquents 38, pulsations assez fortes.

4 h. 33. — L'agitation continue, les membres sont raides, la sensibilité persiste, le pincement ne détermine pas de convulsions.

4 h. 40. — Injection de 15 cc., suivie immédiatement d'un brusque abaissement de la tension. Miction abondante (planche IV):

4 h. 47. — Pneumogastrique excitable, arrêt du cœur — pulsations 154.

4 h. 51. — Nouvelle injection de 15 cc., la pression baisse encore, respiration irrégulière, pouls 162 — convulsions très rapides, raideur tétanique des membres marquée surtout aux membres postérieurs — hypoesthésie.

5 h. — Injection de 20 cc. la pression baissée pendant l'injection — agitation extrême, respiration haletante, désordonnée.

5 h. 8. — Mouvements de déglutition. Contractures et frémissement musculaire très net.

5 h. 12. — Convulsions moins fréquentes — dyspnée extrême puis les mouvements respiratoires se ralentissent et l'animal meurt à 5 h. 18.

Autopsie. — Mêmes lésions que dans le cas précédent.

EXPÉRIENCE III.

Cobaye du poids de 545 grammes.

3 heures. — Injection sous la peau du flanc de 5 centimètres cubes d'une solution de théocine 1 pour 100. L'injection est douloureuse.

3 h. 5. — Mâchonnement léger, agitation, l'animal change fréquemment de place et de temps à autre pousse quelques cris. Les battements cardiaques sont plus fréquents.

3 h. 15. — Pousse toujours des cris plaintifs et passe souvent la patte au-devant de la face comme pour se débarrasser de quelque obstacle, en même temps se secoue violemment.

3 h. 25. — Les mêmes phénomènes persistent, de plus la respiration devient très accélérée, cœur très fréquent 170 environ.

3 h. 30. — Mâchonnement beaucoup plus accentué, tremblement généralisé, la marche devient difficile, l'animal commençant à se traîner sur les pattes de derrière. La sensibilité, au pincement et à la piqure, est conservée.

3 h. 38. — Pas de modifications, la dyspnée est toujours intense, le cœur accéléré mais ses battements sont énergiques.

4 heures. — Paresse, l'animal reste blotti dans un coin et présente moins de vivacité dans les mouvements lorsqu'on l'excite. Cet état persiste sans s'aggraver jusqu'à 4 h. 30.

4 h. 30. — Nouvelle injection égale à la première, soit 5 centigrammes de théocine.

Immédiatement après la dyspnée s'accroît, le cœur est toujours très rapide. Stupeur et indifférence à l'excitation.

4 h. 45. — Parésie du train postérieur, sensibilité conservée mais diminuée, hyperexcitabilité, respiration 60, le cœur se sent à peine.

4 h. 51. — Raideur très prononcée des membres postérieurs, tremblement et mouvements convulsifs généralisés.

4 h. 54. — Après excitation le cobaye fait quelques pas précipités puis tombe sur le ventre, les membres postérieurs écartés, convulsions et tremblement de tous les membres. La sensibilité à la piqûre a disparu presque entièrement, tandis que par le contact les convulsions redoublent.

5 h. 2. -- Les pattes sont agitées plutôt par un simple tremblement que par de véritables convulsions. Grincement des dents, trismus, quelques mouvements de déglutition et après de profondes inspirations, mort à 5 h. 8.

Autopsie. — Cœur dur arrêté en systole, vide de sang.

Poumons : congestionnés, la pression fait sourdre du sang en assez grande quantité.

Foie : rouge sombre, un peu congestionné. Les reins et les autres organes paraissent indemnes. Vessie pleine d'urine.

EXPÉRIENCE IV.

Jeune cobaye du poids de 320 grammes.

3 h. 15. — Injection dans les muscles de la cuisse droite de 1/2 centimètre cube de solution de théocine dans du salicylate de soude (1) à 20 p. 100, soit 0 gr. 10 de théocine.

Pendant les 10 minutes qui suivent l'animal manifeste une assez grande agitation, laissé en liberté il marche presque continuellement ne s'arrêtant qu'à de rares intervalles. Dyspnée, mais peu accusée.

3 h. 30. — L'animal se secoue et fait avec ses membres antérieurs les mêmes mouvements que le précédent au-devant de la face. La dyspnée s'est accentuée, les mouvements du cœur sont forts et rapides; l'agitation continue, pendant la marche il semble que le membre injecté s'allonge moins bien.

(1) La formule de cette solution sera donnée plus loin.

3 h. 35. — Dyspnée très intense, cœur très rapide parésie du train postérieur, l'animal traîne la jambe droite.

3 h. 42. — Convulsions, membres surtout en extension, tremblement, sensibilité conservée même dans le membre injecté.

3 h. 45. — Sur le flanc, émission d'urine assez abondante, défécation, diminution de la sensibilité, soit au pincement, soit à la piqûre.

3 h. 50. — Les membres postérieurs sont immobiles, les pattes de devant sont agitées de mouvements toniques et cloniques; la respiration auparavant très accélérée commence à se ralentir, le cœur est faible, battements à peine sensibles.

3 h. 52. — Mâchonnement, trismus, les mouvements convulsifs deviennent de plus en plus faibles, les mouvements respiratoires toujours moins nombreux s'arrêtent définitivement à 5 h. 53.

Autopsie. — Les lésions observées sont les mêmes que dans l'expérience précédente. Dans les deux cas le tissu conjonctif et le muscle où avait été faite l'injection étaient fortement échymosés.

EXPÉRIENCE V.

Lapin de 1775 grammes.

4 h. 10. — Injection dans la veine marginale de l'oreille gauche de 0 cc. 75 de solution de théocine dans du salicylate de soude, soit 0,15 théocine.

Immédiatement après l'animal qui s'était violemment débattu au moment où il était mis sur la planche à expérience, devient tout à fait somnolent, il ne remue pas de place, même si on l'excite.

La dyspnée s'est manifestée de suite, ainsi qu'une salivation abondante, la salive s'écoule goutte à goutte, pas de mâchonnement.

4 h. 20. — L'animal est toujours dans une profonde torpeur, il n'a pas remué depuis le début de l'expérience et

reste ramassé sur lui-même. Bien que la sensibilité soit conservée, le pincement et la piqûre, même brutale, ne parviennent pas à lui faire exécuter le moindre mouvement.

4 h. 25. — Cœur à 140, comme avant l'injection, moins essoufflé, semble sortir un peu de sa torpeur.

4 h. 29. — Fait quelques mouvements, la salivation diminue; la sensibilité à la piqûre est conservée mais paraît émoussée au pincement, respiration 45. Cœur accéléré 150.

4 h. 40. — Toujours le même état sans aggravation.

4 h. 55. — Il semble au contraire que l'animal a éliminé une partie du poison, il n'a plus de salivation, les mouvements respiratoires sont beaucoup moins fréquents 36, le cœur est régulier, mais toujours rapide, sensibilité conservée. En ce moment le lapin se promène dans le laboratoire alors que jusque là il n'avait fait que peu de mouvements.

5 h. 30. — En présence de cet état on lui fait une nouvelle injection de 1 centicube, soit 0,20 de théocine. Très agité au moment de l'injection, l'animal est encore plus prostré qu'au début de l'expérience.

5 h. 35. — La dyspnée est revenue, le cœur est faible incomptable, la sensibilité très émoussée, sauf au niveau du nez. Marche raidie tout d'une pièce, yeux demi-clos.

5 h. 42. — Sensibilité abolie au train postérieur et sur la partie postérieure du dos, conservée en avant. Les pattes de derrière sont raides et contracturées; pour marcher, l'animal est obligé de relever en bloc tout le train postérieur paralysé, lorsqu'il est immobile, il tend à s'affaisser sur ce dernier.

5 h. 45. — Sur le ventre, les pattes postérieures sont toutes deux du même côté du corps et reviennent invariablement à cette position, alors qu'on remet l'animal debout. Miction abondante. Dyspnée encore plus accusée.

5 h. 49. — Les membres antérieurs se raidissent à leur tour, les mouvements respiratoires deviennent moins fréquents. Mouvements convulsifs qu'exagèrent le contact ou la piqûre même au train postérieur tout à l'heure insensible.

5 h. 53. — La respiration se ralentit de plus en plus, on ne sent plus les battements du cœur. Mâchonnement. La salivation reparaît, mais à un degré moindre. Quelques

mouvements convulsifs, nouvelle miction, mort à 6 heures.

Autopsie. — La poitrine rapidement ouverte, on voit que le cœur bat encore, les oreillettes plus fortement que les ventricules, le sang est noirâtre.

Les muscles, au lieu d'être rosés, sont rouges vineux.

Du côté des viscères on remarque une congestion intense, le foie est noirâtre, l'estomac, l'intestin violacés avec une dilatation très marquée des vaisseaux du mésentère.

Les reins sont également très congestionnés dans toute leur étendue, mais plus encore au niveau de la substance corticale.

Les poumons, bien que congestionnés, le sont moins que les autres viscères.

EXPÉRIENCE VI.

Première grenouille. — Injection sous la peau de l'abdomen de 1 centigramme de théocine en solution à 1 %.

La respiration devient très accélérée, soubressauts et convulsions pendant quelques minutes, hypérexatabilité notable.

Peu à peu les mouvements deviennent difficiles, il se produit de la rigidité, surtout aux membres antérieurs qui se croisent au devant du thorax; au bout de seize minutes l'animal est sur le dos immobile, mais le contact provoque un tétanos complet.

Mort après une demi-heure, le corps absolument rigide, comme pétrifié, peut être soulevé dans n'importe quelle position par un seul membre.

Deux grenouilles reçoivent en injection quelques gouttes de solution salicylée à 1 pour 5. Comme pour la précédente, après une période d'agitation, les mouvements deviennent difficiles, les membres postérieurs raidis se contractent de temps en temps en extension forcée, les membres antérieurs restent croisés au devant de la poitrine, raideur très marquée de la tête. La mort arrive sans que le tétanos soit aussi net que précédemment.

Quatrième grenouille très vigoureuse. — On isole le sciatique ainsi que le muscle gastro-corémien, son tendon inférieur est relié au levier inscripteur du myographe de Marey, un poids tenseur ramène le levier pendant le relâchement du muscle.

5 h. 15 du soir. — Tracé normal.

5 h. 18. — Injection de 5 milligrammes de théocine en solution à 1 % dans les sacs lymphatiques, quelques contractions se produisent spontanément.

5 h. 20. — Le tracé de la contraction musculaire montre que le muscle se contracte brusquement, mais que la descente se fait lentement, sa durée est ainsi beaucoup augmentée.

5 h. 24. — Le même phénomène se produit, soit que l'on excite le sciatique ou le muscle directement.

5 h. 30. — On met quelques gouttes d'une solution de théocine en contact avec le muscle, le levier est dévié par celui-ci qui se raccourcit, devient blanc et dur, mais reste excitable.

5 h. 40. — Pas de modifications dans la contraction musculaire, pas de tétanos; la mort survient à 6 heures, après une deuxième injection, le muscle est très rétracté, aussi le courant est-il presque sans effet.

RÉSULTATS

Toxicité. — D'après Dresser (1), qui a expérimenté sur des chats, la toxicité de la théocine est égale à celle de la caféine. La dose mortelle injectée complètement dissoute dans l'estomac, atteint 10 centigrammes par kilogramme du poids de l'animal. Par contre, la dose mortelle de théobromine, donnée

(1) DRESSER. — Congrès des naturalistes de Carlsbad, 1902.

sous forme d'agurine, est de beaucoup plus élevée : 18 centigrammes. L'action convulsivante de la théobromine serait aussi beaucoup plus faible que celle de la caféine et de la théocine qui, cependant, n'a pas une action aussi violente que la caféine. Cette action excitante serait très atténuée en associant ces corps avec de l'hédonal hypnotique de la série de l'huréthane qui permettrait même l'emploi de doses qui seraient mortelles.

Chevalier (1) indique comme dose toxique, chez le cobaye, en injection intra-péritonéale et chez le lapin par la voie stomacale, 20 centigrammes de théocine par kilogramme d'animal, et 10 centigrammes seulement chez le chien en injection intra-veineuse. Nous nous sommes servi de la même solution que cet auteur et nous sommes arrivés à peu près au même chiffre pour le cobaye et le lapin, bien que nous ayons employé des voies différentes.

Chez le chien, la dose de 10 centigrammes nous paraît un peu au-dessous de la réalité, dans nos deux expériences, 13 centigrammes n'ont pas réussi à amener la mort chez le premier animal et le second n'a succombé qu'avec plus de 13 centigrammes. Pour expliquer la différence de toxicité chez le chien et le lapin, Chevalier pense qu'elle doit être attribuée à une action spéciale sur le sang et le muscle cardiaque, la solution ayant été injectée dans la veine chez le premier. Nous ne croyons que cette explication puisse être admise, puisqu'il a fallu une dose de 20 centigrammes pour

(1) CHEVALIER. — Revue de thérapeutique, fév. 1903.

amener par la voie sanguine la mort du lapin en expérience, alors qu'avec une dose de 10 centigrammes l'animal paraissait se remettre de son intoxication; il s'agirait plutôt de différences individuelles.

Action sur la respiration. — Les mouvements respiratoires nous ont paru à doses faibles et au début seulement, diminuer de nombre et augmenter d'amplitude; à mesure que l'intoxication se poursuit, et à dose toxique ils augmentent dans une proportion énorme, deviennent désordonnés et convulsifs, puis diminuent de nombre et d'amplitude un peu avant de s'arrêter définitivement. Pour Chevalier, dans les intoxications à doses faibles, les phénomènes respiratoires paraissent dominer la scène alors que les phénomènes convulsifs sont beaucoup plus atténués. Nous avons toujours observé ce fait chez le lapin et le cobaye. La dyspnée s'est montrée dans tous les cas immédiatement après l'injection, tandis que les convulsions ne sont venues que très tard et cela même à doses toxiques. Dans la plupart des cas, la mort est survenue par asphyxie, le sang est noirâtre, les poumons et les viscères congestionnés.

Action sur la circulation. — La théocine n'aurait, pour Dresser, aucune action sur le cœur, différant en cela de la caféine. Sur des cœurs de grenouilles isolés artificiellement et parcourus par du sang défibriné, la mesure minutieuse du travail mécanique accompli par chaque pulsation lui a montré que l'augmentation absolue de la force du myocarde et l'augmentation du volume de la pulsation propres à

la caféine, même à petites doses, font défaut pour la théocine comme pour la théobromine. La pression sanguine ne serait pas modifiée.

Nous admettons plus volontiers, avec Chevalier, que la théocine ne paraît pas complètement dépourvue d'action sur le système circulatoire, mais qu'elle est douée d'une activité propre légèrement différente de celle de la caféine et résultant probablement d'une action sur le système nerveux et peut-être aussi sur la fibre cardiaque elle-même. Quelle que soit la dose employée, les mouvements du cœur sont toujours augmentés de nombre et à dose toxique, l'accélération devient assez grande. Le cœur ne s'arrête que quelque temps après que la respiration a cessé (expérience V). La pression, qui s'élève légèrement au début, baisse d'une façon continue à mesure que l'intoxication progresse, mais elle ne tombe jamais très bas.

Action sur le système nerveux et l'appareil locomoteur. — L'action de la théocine est analogue à celle de la caféine, mais moins accentuée, la sensibilité est émoussée, pas abolie complètement. Il semble qu'on peut faire rentrer la théocine dans cette loi de Benett, que nous trouvons dans la thèse de Giraud (1) : La caféine, théine, cocaïne, théobromine, guaranine, nous ajouterons la théophylline, produisent à petites doses : 1° une excitation cérébrale ne s'accompagnant pas de coma ; 2° une perte partielle de la sensibilité. A dose toxique elles déterminent la paralysie de la sensibilité, des convulsions spasmodiques, tétaniques et la mort.

(1) GIRAUD. — Thèse de Lyon, 1881.

Les convulsions et les spasmes tétaniques sont beaucoup plus marqués chez les animaux à sang froid que chez les mammifères.

Action sur le système musculaire. — Elle se manifeste en exagérant le péristaltisme de tout le tube digestif (mouvements de déglutition, vomissements, selles diarrhétiques). Vis-à-vis des muscles striés, la contraction musculaire, sous l'influence de la théocine, rappelle ce que Leblond (1) a constaté avec la caféine : augmentation de l'excitabilité directe et indirecte avec contracture transitoire ; la première partie du tracé de la contraction monte presque perpendiculairement, tandis que la seconde descend en ligne convexe en s'approchant de l'abscisse. Cette période de contracture est suivie ensuite de tétanos et de diminution de l'excitabilité pour la caféine, ce dernier phénomène est beaucoup moins accentué avec la théocine. La même différence dans la durée de la contracture est signalée pour la théobromine et la caféine, par Paschkis et Pal (2), d'après eux, la contracture musculaire est d'autant moins prononcée que le corps est moins riche en radicaux CH^3 . Quant à l'action locale, elle produit une contraction tonique permanente avec raccourcissement du muscle (Exp. VI).

(1) LEBLOND. — Thèse de Paris, 1883.

(2) Cités dans la thèse de M^{me} Kouindjy, Paris, 1890.

B. Action sur l'homme sain

Dans ce chapitre, nous exposons les expériences que nous avons faites sur nous-mêmes et si elles semblent se répéter, c'est que nous avions pour but en agissant ainsi d'apporter un moyen de contrôle qui laissât moins de place à l'erreur.

Nous avons eu surtout pour but d'étudier l'action de la théocine sur la sécrétion urinaire à l'état normal. Les analyses un peu succinctes que nous avons faites en collaboration avec notre excellent camarade, M. le pharmacien Lepeyre, n'ont porté que sur l'urée et l'albumine, nous contentant de la densité pour l'ensemble des autres matières extractives. L'urée a été dosée à l'uréomètre d'Annecy et l'albumine recherchée par la chaleur et l'acide trichloracétique, moyen beaucoup plus sensible que celui employé ordinairement en clinique.

Notre attention a été attirée aussi très attentivement vers l'action exercée sur le tube digestif et le système nerveux, action que nous avons vu être cause de phénomènes d'intolérance chez quelques-uns de nos malades. Nous avons aussi toujours tenu un grand compte des modifications qui auraient pu survenir du côté de la circulation et de la respiration ; à

plusieurs reprises nous avons fait prendre notre tension et examiner l'état des réflexes.

Pendant toute la durée de ces expériences, nous avons suivi, aussi rigoureusement que possible, le même régime, nous préoccupant surtout de boire chaque jour la même quantité de liquide, soit 1.200 cc. environ. Par précaution nous nous sommes abstenue de prendre du café la veille et le jour de chaque expérience.

Presque toujours nous avons pris la théocine en cachets, une seule fois nous avons employé une solution.

EXPÉRIENCE I.

La veille. — Urines : 1,150. — Pulsations : 86; se sont élevées à 92 après les repas.

Inspirations : 17. — Température : 36° 9.

Le matin à 8 heures, à jeun, nous avons pris un cachet de théocine de 30 centigrammes; pouls : 76.

Une demie-heure après, aucun malaise, le nombre des pulsations n'a pas changé; rien du côté de la respiration. Nous nous sommes rendus ensuite dans le service de M. le Dr Lyonnet; pas de céphalée, pas de nausées. A un moment, très légère sensation de brûlure épigastrique, qui aurait passé facilement inaperçue à un observateur non prévenu.

A midi, nous avons déjeuné comme d'habitude.

A 2 heures de l'après-midi, c'est-à-dire en pleine digestion, nouveau cachet de théocine; pouls : 90, bondissant et tendu, température : 37° 4. Une heure après, aucune modification.

Nous avons pu travailler pendant plus de deux heures sans éprouver le moindre trouble, mais à partir de 4 h. 1/2, douleurs lombaires analogues à celles que l'on éprouve après une longue marche ou pendant la période d'invasion

de la grippe, mais toutefois moins accentuées. Nous n'avons pas ressenti de brûlure épigastrique comme dans la matinée.

Pendant l'après-midi, mixtions très fréquentes, mais peu abondantes. — 7 heures, diné de bon appétit; à ce moment un peu de céphalée frontale, qui a disparu une heure après.

Dans la soirée, quelques frissons suivis de sensation de chaleur par tout le corps et marquée surtout aux extrémités, mais jamais de fourmillements ni de tremblement. Les douleurs lombaires persistent, disparaissant presque par le repos, mais reprenant leur caractère après la marche ou la station debout un peu prolongée.

La nuit, nous avons bien dormi; pas d'agitation, pas d'insomnie. Le lendemain, état normal. Urines 1,200 cc.

Tableau indiquant les modifications de l'urine.

Jour avant l'expérience	Jour de l'expérience
Urines ambrées. 1,150 cc.	claires 1,500
Réaction..... légèrement acide	neutre
Densité..... 1,026	1,023
Albumine..... traces	pas
Glycose..... pas	pas
Urée 24 gr. 776 p. litre	21 gr. 16

EXPÉRIENCE II.

Dans cette expérience, nous avons eu pour but de nous rendre compte de l'influence de la théocine sur le sommeil; pour cela, une heure avant de nous coucher, nous avons pris un cachet de 0 gr. 30.

A ce moment, pulsations : 76; respiration normale : 17.

Une demie-heure après, pas de modifications; la tension artérielle ne paraît pas modifiée non plus, mais dans cette appréciation, nous avons eu recours seulement à l'exploration digitale.

Peu après, sensation non pas de brûlure épigastrique véritable, mais plutôt comparable à celle que l'on éprouve

après l'absorption d'un liquide glacé. Cette sensation, d'abord nettement limitée au creux épigastrique, a peu à peu envahi tout l'abdomen en même temps que son intensité diminuait et a disparu au bout d'une heure. Pendant tout ce temps le pouls n'a pas varié, la respiration n'a pas été influencée; pas de douleurs lombaires.

Nous nous sommes endormi environ deux ou trois heures après avoir pris la théocine, c'est dire que le médicament a provoqué de l'insomnie, mais sans caractère particulier; esprit très dispos, apte au travail, comme le matin au réveil.

Pas de céphalée, rien non plus du côté du système musculaire (ni fourmillements ni tremblement), pas d'impatiences. Cependant, à l'occasion d'un mouvement : contraction en masse des muscles du mollet gauche, d'une durée approximative de 16 à 30 secondes et très douloureuse; elle a été suivie pendant quelques instants de tremblements fibrillaires très facilement perçus à la main.

Dans la nuit, nous nous sommes levé à deux reprises pour uriner, la diurèse a été prononcée le lendemain jusqu'à 9 heures du matin et a disparu pendant la journée.

Tableau indiquant les modifications de l'urine.

Jour avant l'expérience	Jour de l'expérience
Urines ambrées. 1,200 cc.	claires 1,830
Réaction légèrement acide	neutre
Densité 1,026	1,023
Urée 24 gr. 533 p. litre	21 gr. 140
Pas d'albumine ni de glycose	pas d'albumine

EXPÉRIENCE III.

En présence de la bénignité des symptômes observés pendant les deux premières expériences, nous avons résolu de prendre une dose très forte de théocine.

Le matin à 8 heures, à jeun, premier cachet de théocine : 0 gr. 30. Pouls : 72. Respiration : 18. Réflexes normaux.

8 h. 30. — Second cachet de théocine.

9 h. 30. — Pouls : 72. Respiration : 18. Les réflexes sont normaux; aucun malaise.

10 heures. — Pouls : 80. Tension à la radiale : 17 centimètres de mercure; elle était la veille de 16 cent. 5. Le pouls est plein, mais pas d'hypertension. Céphalée frontale peu accentuée.

11 heures. — Borborygmes, quelques coliques survenant à plusieurs reprises et disparaissant presque aussitôt. Pouls : 80. Lourdeur de tête et somnolence.

12 h. 30. — Déjeuner : l'appétit est conservé.

2 heures. — Troisième cachet. Pouls : 92. La respiration n'a pas varié. Température : 37° 3. La céphalée persiste.

Nous nous sommes rendu ensuite à la Faculté et n'avons rien éprouvé de particulier.

5 heures. — Pouls : 80. Température : 37° 4. Après un léger repos, la céphalée a complètement disparu.

6 h. 30 matin. — Quatrième cachet. Pas de modification du côté du pouls; peu après, douleurs lombaires, tremblement fibrillaire dans les extrémités, précédé de fourmillements.

7 heures. — Diminution de l'appétit; la céphalée et les douleurs lombaires sont à ce moment très intenses. Après dîner, nausées légères, lassitude, faiblesse des jambes, la marche est un peu incertaine, fourmillements, nervosité.

8 h. 30. — Pouls : 96, petit, quelques irrégularités. Température : 37° 8.

9 h. 50. — Cinquième cachet. Pouls : 88; dix minutes après, frissons qui sont revenus de temps en temps dans la soirée. Les douleurs lombaires sont toujours très accentuées, tandis que la céphalée diminue; plus de nausées.

10 h. 15. — Pouls : 88, régulier. Température : 37° 6. Respiration : 18. La céphalée disparaît malgré le travail intellectuel.

11 heures. — Pouls : 80. Respiration : 18.

Tout malaise avait disparu à ce moment, mais c'est quelque temps après, au milieu de la nuit, qu'ils ont atteint leur plus grande intensité. Ils se sont traduits par des nausées plus prononcées que celles de la veille, de l'agitation, des four-

millements dans les extrémités et de l'angoisse précordiale; le pouls cependant est resté régulier. Nous n'avons pas noté de gêne respiratoire.

Le lendemain, lassitude générale; les douleurs lombaires, qui seules avaient persisté, ont disparu dans l'après-midi. La diurèse, très accentuée le jour de l'expérience, ne s'est pas maintenue.

Tableau indiquant les modifications de l'urine.

Jour avant l'expérience	Jour de l'expérience
Urines ambrées. 1,340 cc.	citrine 2,070
Réaction..... légèrement acide	neutre
Densité..... 1,020 gr. 5	1,020
Urée..... 20 gr. 105	16,256
Pas d'albumine ni sucre	p. d'alb. ni sucre

EXPÉRIENCE IV.

Nous avons pris 30 centigrammes de théocine dans du thé chaud; nous n'avons observé aucune modification du côté de la circulation, le pouls n'a pas varié de fréquence, la tension est restée la même. Pas d'agitation, le sommeil n'a pas été troublé.

Mais à cause de la saveur très amère de la théocine et qui persiste pendant longtemps, les nausées, sans arriver à provoquer de vomissements, ont été très violentes, en rien comparables à celles que procure le remède en cachets, même à très forte dose.

Il n'a pas été tenu un compte absolument exact de la quantité d'urine émise; mais, comme dans les cas précédents, elle a été augmentée.

Remarque. — A part l'augmentation de la quantité d'urine et de l'urée, la théocine ne paraît pas avoir d'influence sur les autres fonctions : circulation et respiration ; son action sur le système nerveux et le tube digestif ne se montre qu'avec des doses fortes et de façon moins intense chez l'homme sain que chez le malade.

C. Action sur la sécrétion urinaire

Comme tous les produits de la série xanthique, la théocine agit sur la diurèse en portant son action sur le rein. Il semblerait tout d'abord, lorsqu'on s'en tient à l'impression première que donne la clinique, qu'à cette action locale elle devrait ajouter, comme la caféine, une action sur les vaisseaux.

Comme elle, en effet, elle agit assez fortement sur le système nerveux central, elle ne semble pas non plus dépourvue d'action sur le système musculaire, ainsi que le démontre l'exagération de tout le péristallisme abdominal chez les animaux en expérience. Malgré cela, nous n'avons jamais observé d'élévation de la tension; chez l'animal, au contraire, la tension baisse de plus en plus, et, chez l'homme, elle ne s'élève jamais. Sur une série de dix malades que nous avons rigoureusement suivis, elle a plutôt baissé, fait coïncidant bien avec l'accélération plus grande du pouls.

Nous nous trouvons ainsi dans les conditions mêmes que Schroeder (1) avait prises pour démontrer l'action de la caféine sur l'épithélium rénal. Celui-ci coupe sur des lapins tous les nerfs afférents aux reins et la diurèse continue à se produire; dans une autre série d'expériences, après avoir administré de la paraldéhyde ou du chloral qui diminuent l'excitabilité du

(1) SCHROEDER. — *Loco citato*.

centre vaso-moteur et suppriment ainsi l'action tétanisante sur les vaisseaux, il constate une augmentation de la sécrétion urinaire. Donc l'état de la pression artérielle n'a pas d'influence sur l'action diurétique de la caféine, qui ne peut s'expliquer que par une irritation de l'épithélium rénal.

Bien que dans nos expériences nous ne répondions pas à toutes les conditions réalisées par Schrøder, les reins n'ayant jamais été énervés, nous pensons cependant que la théophylline ne produit de diurèse que par son action sur l'épithélium. Elle produit, il est vrai, quelquefois des troubles nerveux, mais nous croyons que ce n'est là qu'un épiphénomène de peu d'importance, d'autant que cela est observé assez souvent aussi avec la théobromine.

La théophylline donc est un diurétique uniquement rénal, un diurétique vrai ou différentiel si l'on accepte la classification du Prof. Soulier. Son action comparativement à celle de la théobromine n'a été étudiée que par Ach (1). Aussi, dans ce chapitre, qui est plus une traduction des travaux de ce dernier auteur qu'une œuvre personnelle, nous donnons, dans les tableaux suivants, le résumé de ses expériences, pensant qu'elles sont peu connues. Le dernier tableau représente, comparativement, l'effet diurétique obtenu avec chacun des principaux corps xanthiques.

Dans ses remarquables recherches, Ach emploie, pour chacune des substances qu'il étudie, deux procédés. Dans le premier, l'urine est recueillie par

(1) Ach. — *Loco citato*.

simple pression sur la paroi abdominale et la substance ingérée par la voie stomacale. Dans les econd, les animaux sont chloralisés et l'urine recueillie par l'emploi d'une canule de Naunym modifiée et fixée aux uréters après ouverture de la vessie. Le corps étudié est introduit dans la saphine.

Ach ajoute que dans toutes ses expériences il s'est servi exclusivement de lapins, parce que chez ces animaux l'influence diurétique est très manifeste et què les différences individuelles qu'ils présentent sont peu marquées et rendent possible la comparaison entre les diverses expériences.

THÉOBROMINE

EXPÉRIENCE I (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.800 grammes.

11 h. 50 à 2 h. 50. — 7 cc. d'urine = 2,3 cc. d'urine par heure (!)

3 h. 5. — 1 gr. theobriminum natriosalicycum (diurétine) dans 10 cc. d'eau plus 10 cc. d'eau de rincage, per os.

3 h. 5 à 6 h. 5. — 60 cc. d'urine = 20 cc. par heure.

6 h. 5 à 9 h. 5. — 20 cc. d'urine = 6,7 cc. par heure.

9 h. 5 à 9 h. 5 du matin suivant. — 31 cc. d'urine = 2,6 cc. par heure.

Somme de l'urine en 18 heures avec 1 gramme de diurétine 111 cc.

Urine attendue normalement. 42

Différence. 69 cc.

EXPÉRIENCE II (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.650 grammes.

Somme de l'urine obtenue pendant 6 h. 15 avec 1 gramme de diurétine.....	93 cc.
Normalement	<u>33,3</u>
Différence.....	60,2 cc.

EXPÉRIENCE III (par pression)

Lapin mâle du poids de 2.200 grammes.

Urine obtenue pendant 3 heures avec 1 gramme de diurétine.....	94 cc.
Normalement	<u>16</u>
Différence.....	78 cc.

EXPÉRIENCE IV (par pression)

Lapin mâle de 1.900 grammes.

Urine obtenue pendant 3 h. 10 avec 1 gramme de diurétine.....	101 cc.
Normalement.....	<u>13,2 cc.</u>
Différence.....	87,8 cc.

EXPÉRIENCE V (par pression)

Lapin mâle de 2.100 grammes.

Urine obtenue pendant 6 h. 15 avec 0 gr. 2 de diurétine.....	37 cc.
Normalement	<u>26,2</u>
Différence.....	10,8 cc

EXPÉRIENCE VI (canule)

Lapin mâle de 2250 grammes reçoit : per os.

1 h. 50 m., 9 cc. d'une solution de chloral à 20 %.

3 h. 25 m., 2 cc. de sérum physiologique dans la saphène.

DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	Quantité d'urine en cent. cub.	REMARQUES
4 h. 20 m. — 5 h. 40 m. (1 h. 20)	2,4	0 gr. 02 diurétine dans 1 cc. d'eau
5 40	—	
5 41 — 5 51 (10 m.)	0,6	0,02 diurétine.
5 51 — 6 11 (20 m.)	1,2	
6 11	—	0,02
6 12 — 6 22 (10 m.)	0,4	
6 22	—	0,02
6 23 — 6 33 —	0,4	
6 33	—	0,02
6 34 — 6 44 —	1,4	
6 44	—	0,02
6 45 — 6 55 —	0,3	
6 56 — 7 06 —	1,4	0,02
7 06	—	
7 07 — 7 17 —	0,6	Fin
7 17 — 7 47 (30 m.)	0,4	

Total de l'urine pendant les 90 minutes qu'a duré l'expérience :

Avec 0 gr. 12 de diurétine = 6,3 cc.

Normalement..... = 2,6 cc.

Différence 3,7 cc.

EXPÉRIENCE VII

Lapin de 1900 grammes. On emploie le même procédé, mais une solution de théobromine dans de l'eau et du bicarbonate de soude.

Urine, pendant 2 h., avec 0,16 de théobromine	= 15,3 cc.
Normalement.....	= 3,6 cc.
Différence.....	11,7 cc.

THÉOPHYLLINE

EXPÉRIENCE I (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.900 grammes.

11 h. 45 à 2 h. 45 — 10 cc. d'urine = 3,3 cc. par heure.

3 h. à 6 h. — 116 cc. d'urine = 38,7 cc. par heure.

6 h. à 9 h. — 30 cc. d'urine = 10 cc. par heure.

9 h. à 9 h. du jour suivant. — 30 cc. d'urine = 3,2 cc. par heure.

6 h. à 9 h. — 30 cc. d'urine = 10 cc. par heure.

9 h. à 9 h. du matin suivant. — 38 cc. d'urine = 3,2 cc. par heure.

Total de l'urine pendant 18 heures avec 1 gramme de théo- phylline	184 cc.
Normalement.....	60

Différence..... 124 cc.

EXPÉRIENCE II (par pression)

Lapin mâle du poids de 250 grammes.

9 h. 30 à 12 h. 30. — 12,5 cc. d'urine = 4,2 cc. par heure.

12 h. 30. — 1 gramme de théophylline dans 20 cc. d'eau
en partie en suspension plus 5 cc. d'eau de rincage.

1 h. à 4 h. — 68 cc. d'urine = 22,7 cc. par heure.

4 h. 15 à 7 h. 15. — 32 cc. d'urine = 10,7 cc. par heure.

Le lendemain matin trouvé mort.

Total de l'urine pendant 6 heures avec 1 gramme de théo- phylline	100 cc.
Normalement.....	25

Différence..... 75 cc.

EXPÉRIENCE III (canule)

Lapin mâle du poids de 1550 grammes reçoit : peros.

2 h. 45 m., 6 cc. d'une solution de chloral à 20 %.

4 h. 10 m., 1 cc. de sérum physiologique dans la saphène.

DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	Quantité d'urine en cent. cub.	REMARQUES
4 h. 35 m. — 4 h. 55 m. (20 m.)	0,9	
4 55 — 5 "	—	15 cc. de sérum physiologique intra-veineuse.
4 55 — 5 05 (10 m.)	0,3	
5 05 — 5 15 —	0,4	
5 15 — 5 25 —	0,4	
5 25 — 5 28 —	—	0,05 théophylline = 5 cc. de solu- tion par voie intra-veineuse.
5 25 — 5 30 (05 m.)	3,8	} Légère perte d'urine.
5 30 — 5 35 —	8,6	
5 35 — 5 45 (10 m.)	9,3	
5 45 — 5 55 —	3,4	
5 55 — 5 57 —	—	0,05 théophylline = 5 cc. de solution.
5 55 — 6 05	1,6	Perte d'urine.
6 05 — 6 15	5	
6 15 — 6 25	3,4	
6 27 — 6 32	—	0,1 théophylline = 10 cc. de solution.
6 25 — 6 32 (07 m.)	2	
6 32 — 6 35 (03 m.)	0,4	
6 35 — 6 45 (10 m.)	0,4	
6 45 — 6 55 —	0,2	
6 45 — 7 05 —	0,3	
7 05 — 7 50 (45 m.)	0,7	Fin.

Total de l'urine obtenue pendant 1 heure d'observation :

Avec 0,1 = 35,1 cc.

Normalement = 2,7 cc.

Différence 32,4 cc.

EXPÉRIENCE IV

Lapin de 1220 grammes.

Urine, pendant 50 minut., avec 0,04 théophylline = 8 cc.

Normalement. = 1,5 cc.

Différence 6,5 cc.

Tableau indiquant l'effet diurétique des principaux
corps xanthiques

SUBSTANCES DOSÉES EN GRAMMES	Temps pendant lequel l'urine a été recueillie après l'administration	Effet diurétique : Rapport de l'urine ob. av. la norm. 1	Procédé A Pression B Canule
1. — Caféine.			
1 gr. » dans l'estomac.	3 h. » m.	1,5	A
0 04 dans la saphène.	2 »	3,8	B
2. — Diurétine.			
1 gr. » dans l'estomac.	18 »	2,6	A
1 » —	6 15	2,8	A
1 » —	3 »	5,9	A
1 » —	3 10	7,6	A
0 2 —	6 15	1,4	A
0 12 dans la saphène.	1 30	2,4	B
Théobromine.		Moyenne : 3,8	
0 gr. 16 dans la saphène.	2 »	4,3	B
3. — Paraxanthine.			
1 gr. dans l'estomac.	20 »	2,5	A
Paraxanthinum natriosalicylicum.			
0 gr. 16 dans la saphène.	1 40	5,4	B
0 16 —	1 50	4,3	B
0 16 —	1 40	12,9	B
0 08 —	» 50	8,8	B
4. — Théophylline.		Moyenne : 7,8	
1 gr. » dans l'estomac.	18 »	3,1	A
1 » —	6 »	4,0	A
1 04 dans la saphène.	» 50	5,3	B
0 1 —	1 »	13,0	B
5. — Xanthine.		Moyenne : 6,3	
0 gr. 12 dans la saphène.	1 20	1,6	B
0 13 —	2 40	1,98	B

De ses expériences Ach conclut que les diméthylxantines sont les diurétiques les plus forts chez le lapin et laissent loin derrière elles la caféine ou triméthylxantine.

« Parmi les méthylxanthines, c'est la théobromine dont l'effet diurétique est le moins accentué, la théophylline et la paraxanthine ont une action beaucoup plus forte. »

Ces dernières agissent en effet à des doses très petites, alors qu'aux mêmes doses la théobromine en injection intra veineuse n'a aucune action.

L'auteur fait remarquer que la durée d'action de la paraxanthine serait supérieure à celle de la théophylline, elle se manifesterait encore après vingt heures, alors que cette dernière aurait déjà épuisé son action. Avec la diurétine, la diurèse est au maximum pendant les trois premières heures, mais tomberait, presque sans exception, au-dessous de la normale après une durée de six heures.

Si la paraxanthine a une action de plus longue durée que la théophylline il est cependant à remarquer que dans tous les essais celle-ci a occasionné la plus forte diurèse, aussi bien à haute qu'à petite dose.

Pour expliquer cette variabilité dans l'intensité de l'action diurétique, Ach se demande si la méthylation, à une place déterminée, n'exerce pas une grande influence. A ce sujet, il rappelle l'opinion de Kast et Bauman (1) sur l'action des disulfones. Ces auteurs

(1) KAST et BAUMANN. — Zeitschr f. physiol. chem. XIV, 52.

ont prétendu que le groupe SO^2 n'entre pas en considération pour expliquer l'action hypnotique de ces corps, qui doit être plutôt en relation avec les groupes éthylés; et qu'elle serait d'autant plus développée que les radicaux éthyles seraient plus nombreux. Quoi qu'il en soit de ces théories contre lesquelles se sont inscrits Barth et Rumpell, Ach fait remarquer que parmi les corps xanthiques, la xanthine, substance fondamentale, n'est pas ou peu diurétique, et par conséquent ne peut qu'avoir une signification subordonnée; les combinaisons méthylées seules provoquent la sécrétion urinaire.

La désassimilation de ces différents corps, d'après les recherches d'Albanèse, Bondzinsky, Gottlieb, Kruger et Smith, paraît fournir une explication assez naturelle, car tous les dérivés polyméthylés de la xanthine subissent dans l'organisme une déméthyli-sation au moins partielle, quoique la désassimilation n'ait pas toujours lieu de la même façon chez les diverses espèces d'animaux, tout au moins au point de vue quantitatif.

Voici ce qui se passe chez le lapin pour la paraxanthine et la théobromine. Après absorption, la première s'élimine sous forme de 1 méthylxanthine et en partie sous forme de paraxanthine non transformée.

Pour ce qui est de la théobromine, on trouve une très petite quantité de 1 méthylxanthine, de la 7 méthylxanthine ou hétéroxanthine et la plus grande partie non transformée.

Bien que la théophylline n'ait pas donné lieu sur ce point à des recherches expérimentales, des consi-

dérations théoriques amènent Ach à admettre qu'elle s'élimine en grande partie sous forme de 1 méthylxanthine, car, d'après les recherches de Krüger, le groupe méthyle de la position 7 est beaucoup plus mobile que celui qui occupe la position 1. Celui qui se trouve dans la position 3 est encore plus mobile que celui de la position 7, de telle sorte que le groupe méthylé de position 1 semble être celui qui est le plus fortement uni, alors que le groupe 3 paraît le plus mobile, ce qui expliquerait la plus grande rapidité d'action de la théophylline.

De cette façon, on aurait comme produits finaux de la 1 méthylxanthine, après absorption de paraxanthine et de théophylline, et de la 7 méthylxanthine ou hétéroxanthine, après absorption de théobromine.

Or cette dernière entre les mains d'Albanese et de Ach n'a montré qu'un faible pouvoir diurétique comparée à l'autre monométhylxanthine la 3 monométhylxanthine et encore celle-ci ne procure-t-elle pas de diurèse à petites doses. A dose forte la sécrétion urinaire descend au-dessous de la normale en raison de l'obstacle apporté par le dépôt de cette substance dans les tubes rénaux qui sont obstrués par de petits cristaux; ce n'est qu'à doses moyennes qu'elle devient diurétique. Les mêmes effets s'observent avec l'hétéroxanthine, qui, à des doses très rapprochées de la moyenne, diminue la quantité d'urine.

Telle est peut-être la cause de l'infériorité de la théobromine au point de vue diurétique chez le lapin. Nous disons peut-être car des expériences très dé-

monstratives avec la 1-monométhylxanthine, produit ultime de la désassimilation de la paraxanthine et de la théophylline, n'ont pu être poursuivies, ce corps n'ayant pu encore être reproduit par la voie synthétique.

Nous dirons en terminant que pour ce qui concerne l'action de ces diurétiques, Ach admet qu'ils agissent en excitant l'épithélium plat qui revêt le glomérule, plutôt que les cellules des tubuli, et que l'existence d'un certain espace entre cet épithélium et la capsule de Bowman est nécessaire pour que la diurèse puisse se produire. Il n'a jamais remarqué sous l'influence de la théophylline et de la paraxanthine de lésions rénales macroscopiques ni microscopiques.

Action sur l'homme. — Dresser (1) a étudié l'action diurétique de la théocine chez l'homme et les modifications apportées dans la composition de l'urine. Voici comment il s'exprime : « Dans une très forte
« diurèse produite sur un sujet sain par 50 centigram-
« mes de théocine j'ai voulu savoir s'il ne s'est agi ici
« que d'une augmentation de l'eau éliminée ou d'une
« augmentation des sels ou encore de l'élimination
« des autres éléments contenus dans l'urine émise à
« des phases différentes de la sécrétion.

« Au lieu de faire l'analyse chimique de chacun
« des éléments, qui aurait été forcément incomplète
« et aurait présenté des difficultés au point de vue de
« la quantité d'urine nécessaire, on dut avoir recours
« à un procédé très sommaire dans lequel l'examen

(1) DRESSER. *Loc. cit.*

« physico-chimique offrait une manipulation très
« commode.

« La détermination de l'abaissement du point
« cryoscopique me donna d'abord la totalité des
« molécules dissociées en ions c'est-à-dire des sels,
« et en même temps l'ensemble des molécules non
« dissociées, comme par exemple l'urée ; la mesure
« de la conductibilité électrique m'a donné la teneur
« en ions de l'urine. Le rapport de ces deux valeurs
« entre elles ou l'abaissement du point cryoscopique
« divisé par la conductibilité s'est modifié de telle
« sorte, sous l'influence de la diurèse due à la théo-
« phylline, que dans l'urine il s'était éliminé, relative-
« ment plus d'ions, c'est-à-dire de sels qu'auparavant.
« Mais en même temps l'eau urinaire non seulement
« avait été augmentée par minute, mais ainsi que le
« fit reconnaître l'abaissement du point cryoscopique,
« le chiffre total des molécules éliminées par minute
« était augmenté, surtout par ce fait que les électro-
« lytes (sels) étaient éliminés d'abord en plus forte
« proportion que les non électrolytes.

« Je ne pouvais que signaler rapidement cette
« relation de la diurèse par la théophylline avec la
« théorie de l'hydropisie établie par Von Koranyi.
« La rétention des molécules solides dans l'insuffi-
« sance rénale constitue la cause de la rétention de
« l'eau ; lorsque la faculté d'accomodation des reins
« est diminuée chaque molécule solide ne peut être
« éliminé qu'avec une quantité d'eau invariable.

« Dans le traitement de l'hydropisie notre princi-
« pal effort doit être de limiter la proportion des élé-

« ments solides dans le sang, car la rétention de l'eau
« n'est qu'une conséquence de la rétention des molé-
« cules solides. Le but peut être atteint dans une
« certaine mesure, en dehors des diurétiques appro-
« priés par un régime pauvre en albuminoïdes. Mais
« d'après Bugarsky et Tanol les électrolytes du sérum
« sont presque exclusivement des sels inorganiques,
« le sel marin et le bicarbonate de soude donnent à
« peu près toute la conductibilité du sérum. Comme
« substances non conductrices interviennent surtout
« les matières albuminoïdes ; les autres non conduc-
« teurs comme l'urée, la lécithine, etc., ne repré-
« sentent ensemble que quelques dixièmes pour cent.

« Ces simples notions physico-chimiques sur l'urine
« avant et pendant la diurèse de la théophylline nous
« donnent déjà pour l'homme normal, quand on les
« prend dans leur ensemble, une preuve très utile que
« le cercle vicieux de l'hydropisie est rompu de la
« manière la plus effective puisque ce sont surtout et
« d'abord les sels qui sont éliminés du sang. L'eau
« ainsi mobilisée peut alors facilement suivre. »

Le même auteur donne ensuite les résultats qu'il a obtenus sur l'homme normal, avec la caféine, la théobromine et la théophylline. Pour rendre le fond disponible en eau de l'organisme invariable, ce qui permet une comparaison plus sûre dit-il, le sujet en expérience a bu chaque fois autant d'eau que les reins en avaient éliminé pendant la période précédente. La théophylline s'est montrée supérieure à la théobromine.

CHAPITRE IV.

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

De l'ensemble de nos observations il ressort que la théocine est un diurétique très puissant dont l'action est excessivement sûre. Toujours, même dans les cas où elle était le moins indiquée, chez des malades qui n'avaient pas d'œdème et qui, soit par un régime approprié, soit par l'emploi des diurétiques journellement employés : tisanes, théobromine, lactose, pilules de digitale, etc., urinaient abondamment, la quantité de leurs urines a été augmentée dans de grandes proportions. Dans quelques cas (obs. XXIV, XV, XII) il nous a semblé aussi que les autres diurétiques, dont l'effet était resté insuffisant, devenaient après l'administration de la théocine, plus efficaces, comme si cette dernière avait eu raison de l'obstacle qui s'opposait à la sécrétion urinaire.

Mais c'est surtout en face d'œdèmes considérables ou d'ascite que la théocine s'est montrée un puissant

diurétique, et cela aussi bien dans les hydropisies d'origine rénale que dans celles d'origine cardiaque (observation I). Le plus souvent la diurèse obtenue a été supérieure à 4 litres, s'élevant parfois jusqu'à 5 et 6 litres et même 7 litres 600 dans l'observation que nous empruntons à Minkowski.

Lorsqu'il s'agit de cirrhose atrophique du foie avec ascite l'augmentation de la diurèse est encore bien marquée, mais les résultats sont moins heureux. Il est vrai qu'il nous est difficile de tirer des conclusions fermes d'après les deux seuls cas que nous avons observés. L'un de ces deux malades offrait un exemple remarquable d'intolérance absolue par tous les médicaments quels qu'ils fussent, et ce n'est qu'à grand peine qu'on pouvait le décider à accepter une médication. Le second auquel une seule injection sous-cutanée de théocine a été faite est sorti du service au moment où nous nous propositions de lui donner le médicament en plus grande quantité et par la voie stomacale. A part Minkowski, les autres médecins allemands n'ont pas non plus obtenu de meilleurs résultats.

Modifications apportées dans la composition de l'urine. — Toujours augmentée de volume par la théocine, l'urine ne subit aucune modification importante dans sa composition, la densité ne varie que dans de très faibles limites, aussi en tenant compte de la quantité d'urine émise trouve-t-on que les matières solides sont augmentées. La plupart des auteurs qui ont employé le médicament disent n'avoir jamais vu survenir, par suite de son usage, de cylin-

drurie ni d'albuminurie. « Là où il n'existait pas d'albuminurie antérieure, dit Minkowski, il ne s'en produisait pas non plus par l'usage de la théocine; lorsque l'urine était déjà albumineuse, la proportion d'albumine diminua d'une façon correspondante à l'augmentation de la diurèse. » En général nous avons vérifié l'exactitude de cette assertion, mais nous devons dire cependant que chez deux brightiques dont l'urine contenait 0 gr. 6 et 0 gr. 8 d'albumine par litre, dosée à l'albuminimètre d'Esbach, la quantité en fut portée respectivement à 0 gr. 8 et 1 gr. par litre; l'un de ces malades éprouva en même temps des douleurs violentes au niveau des reins. Dès le lendemain, le médicament étant supprimé l'albumine était revenue à son taux normal. Tous les autres malades n'ont jamais vu augmenter la quantité d'albumine, dans l'observation XIX elle fut au contraire diminuée. Jamais, non plus, la théocine n'a procuré d'albuminurie lorsqu'il n'en existait pas au moment de son administration, alors même que peu de temps auparavant l'urine en eut renfermé une notable quantité mais disparue depuis.

Caractères et durée de la diurèse. — L'effet du remède se fait sentir presque immédiatement et après deux ou trois heures est déjà très évident. Les mictions deviennent abondantes et nombreuses pendant le premier jour, puis commencent à diminuer dès le lendemain. Ce n'est guère que chez les sujets très œdématiés que l'action de la théocine est plus persistante, malgré cela la polyurie diminue chaque jour et au bout de trois ou quatre jours les urines

sont revenues à leur niveau primitif. Les exceptions à cette règle sont rares, nous en avons observé quelques-unes principalement chez des femmes qui avaient mal supporté la théocine, (obs. IX, XI et XII) l'effet diurétique se fit sentir pendant une semaine environ et une fois pendant plus de vingt jours. Cette rapidité d'action et son peu de persistance nous portent à penser que l'absorption et la désassimilation de la théocine sont très rapides.

Si on continue l'administration du médicament, la polyurie persiste, il ne semble pas y avoir d'accoutumance. Lorsque, malgré une dose moyenne de 60 centigrammes (obs. XXII), la diurèse devient de plus en plus faible, c'est que les œdèmes ont en grande partie disparu. D'après ce qui précède, nous pouvons dire : action médicamenteuse durable pendant tout le temps qu'est donnée la théocine, pas d'accoutumance, mais effet très peu persistant après sa suspension.

Telle n'est pas cependant l'opinion de Minkowski, d'après lui, il arrive très souvent qu'après l'administration de doses répétées, l'action diurétique devient de moins en moins manifeste ; comme nous, il admet qu'elle cesse presque immédiatement dès qu'on ne donne plus de théocine. Au contraire, Schesinger, de Vienne, a trouvé que la diurèse subit une augmentation considérable qui s'élève encore le jour suivant pour persister à un degré élevé, trois jours environ et diminuer ensuite peu à peu ; presque toujours, dit-il, les œdèmes ont disparu à ce moment. Pour Meinertz, l'action de la théocine n'est jamais de longue durée, elle s'éteindrait au bout de quelques

jours, au plus tard au bout d'une semaine, toutefois il ajoute qu'il ne paraît pas se produire une accoutumance durable au médicament.

Action sur la circulation et la respiration. —

Tous les travaux allemands sont unanimes à dire que jamais on a constaté une action directe quelconque sur la fonction cardiaque, que la fréquence du pouls et la tension sanguine n'ont jamais été modifiés. Nos observations nous permettent de dire que le plus souvent on note une augmentation légère du nombre des pulsations, 8 à 10 par minute en moyenne, et que la tension qui souvent n'a pas varié, a cependant une tendance à baisser un peu. Quelques malades se sont plaints aussi de palpitations qui ont toujours été de peu de durée; peut-être sont-elles dues à l'état nauséux que procure le médicament surtout lorsqu'il est donné en solution, car presque toujours les palpitations ont cessé avec les nausées.

Lorsque à la suite de l'emploi de la théocine, il est survenu du ralentissement des pulsations et une amélioration notable de l'arythmie, nous dirons avec Minkowsky que ce fait ne semble être que la conséquence indirecte de la disparition des œdèmes et du soulagement de la circulation. La même explication est valable pour ce qui se passe en pareil cas du côté de la respiration qui n'est influencée que d'une façon mécanique.

Action sur le système nerveux. — Elle est analogue à ce que l'on observe chez l'homme sain; peu marquée à dose thérapeutique, elle ne se mani-

feste que si le médicament a été pris tard dans la soirée amenant de l'insomnie, quelques fourmillements dans les extrémités, plus rarement de la céphalée si ce n'est chez les sujets nerveux ou migraineux, et n'arrivant jamais à provoquer le délire. Il faut cependant ajouter que Schlesinger a observé deux fois des convulsions épileptiformes qui durèrent plusieurs minutes, et que si la céphalée fait souvent défaut elle ne tarde cependant pas à survenir quand on continue trop longtemps l'emploi de la théocine. Tous ces phénomènes d'excitation sont réduits au minimum lorsque le médicament est pris le matin, rarement ils seront assez marqués pour en nécessiter la cessation, leur importance est minime relativement relativement aux troubles digestifs.

Action sur le tube digestif. — C'est de ce côté que réside le principal inconvénient, le seul pourrions-nous dire de la théocine, mais assez sérieux. Dans toutes les monographies cliniques que nous avons consulté nous avons trouvé signalée l'action irritante de ce produit sur les voies digestives. Elle se manifeste par des nausées quelquefois très violentes pouvant s'accompagner de palpitations et de céphalalgie, mais ces dernières sont plus rares. Ces nausées disparaissent après un temps variable, mais peuvent reparaitre à plusieurs reprises dans la journée; les vomissements sont moins fréquents, nous ne les avons jamais observés chez l'homme, tandis que chez la femme, où tous les troubles gastriques sont beaucoup plus accentués, ils se sont montrés dans une proportion de 50 0/0, quatre fois sur huit cas. Ces

malaises sont beaucoup moins fréquents en employant la théocine en cachets, mais elle procure quelquefois encore une douleur d'intensité variable localisée au creux épigastrique et des nausées, mais peu de vomissements. Accessoirement, il peut assurer qu'elle donne naissance à des coliques pouvant devenir très intenses et dominer la scène (observ. XX), reléguant au second plan les troubles gastriques qui peuvent même ne pas exister. Deux fois il est survenu de la diarrhée, nous ne croyons pas qu'elle constitue un véritable inconvénient, elle serait même à rechercher dans certains cas, mais elle se montre rarement et n'est jamais bien abondante.

L'action de la théocine sur le tube digestif serait atténuée, d'après Dresser, en la prescrivant après le repas, nous ne l'avons jamais fait, dans le désir où nous étions de nous rendre un compte exact de son action médicamenteuse, craignant qu'elle fût entravée par la digestion, mais dans le service de M. le Dr Mouisset, où il fut procédé quelquefois ainsi (un cachet le matin et un l'après-midi), les phénomènes gastriques désagréables ne se montrèrent pas. Quoi qu'il en soit, il n'en reste pas moins vrai que trop souvent des signes d'intolérance obligeront certains malades à se passer de l'action bienfaisante de la théocine.

Phénomènes d'intolérance. — Ils consistent dans les troubles gastriques dont nous venons de parler, quelquefois aussi, la céphalée nécessitera la suspension du traitement, en un mot, ce sont les mêmes que

ceux qu'indique Huchard pour la théobromine, mais ils sont plus fréquents.

Ils le sont moins cependant que ne paraissent l'indiquer nos observations, dans beaucoup de cas, la céphalée et les nausées légères, que nous avons voulu rigoureusement signaler, n'empêchaient pas l'administration de la théocine et, d'autre part, si l'on tient compte que ce sont les malades le plus œdématiés qui ont le mieux supporté le médicament (obs. I, III, XIX) tandis que certains brightiques, où il n'était que médiocrement indiqué, ont été plus éprouvés, on arrive à une statistique bien plus favorable, susceptible de s'améliorer encore en suivant le mode d'administration que nous allons proposer.

CHAPITRE V

MODE D'ADMINISTRATION ET DOSES

La théocine est assez soluble dans les boissons chaudes et peut être donnée en solution, elle a ainsi un avantage sur la théobromine qui ne peut guère être employée qu'en cachets.

C'est sous forme de solution qu'elle a été le plus souvent administrée ; à cause de la saveur très amère du produit, il est utile d'en masquer le goût avec un correctif tel que sirop d'écorce d'oranges amères, sirop de menthe, etc. De cette façon, les malades la prennent sans répulsion et elle est mieux supportée mais, souvent encore, elle procure des nausées et des vomissements. Ce mode d'administration n'est qu'un pis aller, mais assez précieux lorsque les malades ne peuvent avaler les cachets.

Peut-être pourrait-on, pour éviter cette action irritante de la théocine sur l'estomac, l'associer avec du phosphate de soude, comme le recommande Huchard

pour la théobromine, ou encore avec de l'extrait thébaïque, ce qui a été fait pour la caféine. Les auteurs allemands conseillent de donner, en même temps que la théocine, des hypnotiques tels que la paralaldéhyde ou l'hédonal. Celui-ci se décomposant dans l'organisme en eau, acide carbonique et urée, aurait l'avantage d'être légèrement diurétique. Nous ne pensons pas que cette précaution soit nécessaire, les malades en général se plaignent moins de l'action excitante que des troubles de l'estomac.

Ceux-ci sont beaucoup moins intenses lorsque le médicament est donné sous forme de *cachets*. C'est ce mode d'administration auquel nous donnons la préférence. Après chaque cachet on fera boire au malade un liquide chaud, de telle sorte que la théocine se trouve dissoute et très diluée dans l'estomac et n'y exerce pas ou peu son action irritante. Par ce procédé nous n'avons jamais vu survenir de vomissements, les nausées elles-mêmes deviennent très rares, tout au plus se produit-il quelques coliques accompagnées quelquefois de douleur épigastrique, rarement accentuées au point de faire suspendre le traitement.

Au sujet de la tolérance au médicament, il y a de grandes différences individuelles. D'après les travaux allemands, il semblerait que la théocine a été mieux supportée chez eux qu'elle ne l'a été par nos malades. Meinertz n'a jamais observé d'excitation ni d'insomnie. Une malade de Minkowski, atteinte d'ascite, qui guérit, prit pendant quatorze jours sans interruption et sans en être nullement incommodée quatre

doses de 40 centigrammes de théocine par jour. Nous n'avons constaté qu'un cas semblable (obs. XIV), et encore la dose était de 30 centigrammes seulement.

Chez les sujets les plus tolérants il arrive, au bout de quelques jours, de la perte de l'appétit, de la céphalée; aussi est-il bon de suspendre le médicament, que l'on peut reprendre quelque temps après si les œdèmes n'ont pas disparu. Lorsque les troubles digestifs seront trop accentués, on pourra fractionner les doses et les augmenter de façon progressive, ou avoir recours aux injections hypodermiques.

Injections hypodermiques. — Il est difficile d'obtenir une solution assez concentrée pour permettre l'administration de la théocine par la voie sous-cutanée bien que ce corps soit soluble dans un assez grand nombre de dissolvants. Elle se dissout dans le cinnamate de soude dans la proportion de : 1 gramme de cinnamate pour 1 gramme de théocine et 7 gr. 5 d'eau, ce qui permet d'obtenir une solution concentrée, mais l'excès de cinnamate de soude qu'il faudrait injecter au moins à la dose de 20 centigrammes pour autant de théocine en rend l'emploi impossible.

C'est en nous basant sur la solubilité de la théocine dans les alcalis que nous avons employé une solution contenant 20 centigrammes de théocine pour 3 centigrammes de soude et 5 centim. cubes d'eau; nous ne savons au juste sous quel état se trouvent les deux corps, sel ou simple combinaison. La solution sodique a été préférée aux deux autres solutions alcalines bien que moins soluble.

A l'encontre de Minkowski qui prétend que les solutions alcalines ne peuvent être employées en injections sous-cutanées parce qu'elles déterminent des phénomènes d'irritation, nous en avons obtenu de bons résultats. Des trois injections que nous avons faites, aucune n'a été douloureuse; il n'est survenu ni rougeur ni gonflement, et la piqûre n'a pas laissé d'induration.

Au point de vue diurétique, l'effet s'est manifesté très nettement chez une malade atteinte de myocardite avec œdèmes généralisés; il a été moins marqué quoique sensible dans un cas de cirrhose avec ascite volumineuse.

M. Boulud, pharmacien en chef de l'Antiquaille, nous a fourni une solution de théocine dans le salicylate de soude et dont la formule est la suivante : théocine, 2 grammes; salicylate de soude, 4 grammes pour 10 cc. d'eau. Nous tenons à faire à propos de cette dernière les mêmes réserves que pour la précédente. Est-ce un sel double ou bien une solution due à un excès de soude? Cette question a été posée à propos de la diurétine sans être résolue d'une manière définitive.

Nous l'avons employée une seule fois; le malade, qui ne pouvait supporter le moindre médicament, n'en a pas souffert; comme il n'avait été injecté que 20 centigrammes, la quantité d'urine, qui était de 300 cc. n'a pas augmenté beaucoup, elle a cependant doublé.

Parmi les autres sels qui seraient préférables aux précédents, les uns comme le chlorhydrate ne sont

pas stables, les autres : citrate, benzoate ne sont pas assez solubles pour être employés en injection et par la voie stomacale ne se comportent pas autrement que la théocine elle-même.

L'emploi de la théocine en injections hypodermiques, on le voit, est une question encore à l'étude; nous savons que des recherches spéciales sont faites sur ce point, aussi ne conseillons-nous nos solutions que comme un moyen provisoire chez les malades qui n'auront pu supporter les cachets et chez qui les autres diurétiques seront restés sans effet.

Pour ce qui est du choix entre les deux solutions, celle de soude paraît préférable à cause de l'action irritante de l'acide salicylique sur le rein. Au point de vue local, elles sont toutes deux bien supportées et ne paraissent pas déterminer de suppuration, fait que M^{me} Kouindjy signale pour la diurétine, qu'elle conseille de ne pas employer en injections. Nous ne savons ce qu'a de vrai cette affirmation, nous ne l'avons reproduite que parce que nous l'avons retrouvée dans le traité du professeur Soulier.

Association de la digitale et de la théocine. Jusqu'ici, nous n'avons parlé que de la théocine employée seule, mais dans les maladies du cœur elle peut avantageusement être associée à la digitale. C'est ce que Meinertz a déjà recommandé, car il semble que la pression sanguine doive être à une certaine hauteur pour que l'action de la théocine puisse se produire. Dans le même but, Schlesinger donne en même temps que la théocine de l'*adonis vernalis* qui aurait pour

lui le double avantage d'être toni-cardiaque et de prévenir les phénomènes convulsifs qu'il a observés avec la théocine pure. Les deux diurétiques vasculaire et sécréteur favorisent chacun l'action de l'autre; sous l'influence de la digitale, une plus grande quantité de sang passe à travers les reins et augmente l'action de la théocine qui, à son tour, facilite celle de la digitale par la diurèse immédiate qu'elle procure. On pourra donc prescrire la digitale et la théocine, qui seront prises la même journée à quelques heures d'intervalle.

Doses. — Minkowski admet que l'on peut donner 20 à 40 centigrammes trois ou quatre fois par jour. Il semble inutile de dépasser 1 gramme, car rarement la polyurie sera plus abondante et l'on risque de voir survenir des phénomènes d'intolérance. De plus, comme pour tous les médicaments qui agissent sur les reins, la congestion toujours redoutable de ces organes peut faire place à la simple excitation, surtout lorsqu'ils sont déjà malades et fatigués.

Le plus souvent, dans nos observations, c'est avec des doses faibles que les meilleurs résultats ont été obtenus; l'observation I est à ce point particulièrement instructive, la malade guérit rapidement avec 30 centigrammes par jour, alors que l'insuccès de la théobromine et la progression des œdèmes faisaient craindre une mort prochaine.

Aussi nous recommandons la dose de 60 centigrammes à prendre dans la matinée en deux fois, quitte à l'augmenter ensuite si le médicament bien

supporté reste sans effet, ou diminuer la dose et la fractionner dans le cas contraire.

Il sera bon également, lorsqu'après quelques jours les œdèmes persisteront malgré le traitement, de suspendre ce dernier et de ne le reprendre qu'au bout d'un certain temps. On évitera ainsi, par ces périodes de repos, l'apparition de phénomènes d'intolérance et l'altération de l'épithélium rénal possible par l'emploi trop prolongé des diurétiques épithéliaux, comme avec des doses massives.

Lorsqu'on sera obligé de recourir aux injections sous-cutanées, deux injections de 20 centigrammes chacune seront ordinairement suffisantes.

En aucun cas on ne dépassera la dose de 50 centigrammes en une seule fois.

CHAPITRE VI.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Indications. — La grande indication de la théocine ce sont les œdèmes; dans tous les cas d'anasarque, ayant résisté à d'autres moyens. elle pourra être très efficace et presque toujours elle apportera un soulagement considérable au malade, lorsqu'elle n'arrivera pas à faire disparaître entièrement toute trace d'hydropisie.

Maladies du cœur. — C'est surtout lorsqu'il s'agira de cardiopathies arrivées à la période d'asthénie qu'elle procurera les plus beaux succès; sous son influence, en quelques jours, on verra les œdèmes disparaître et le cœur soulagé, reprendre une force nouvelle. Est-ce à dire qu'elle peut remplacer la digitale et la caféine, assurément non. Elle n'a pas d'action directe sur le cœur, ou bien lorsque celle-ci se manifeste en produisant une accélération

des mouvements cardiaques, elle est plus nuisible qu'utile. De même que la théobromine, la théocine n'est qu'indirectement un médicament cardiaque venant en aide aux toni-cardiaques vrais.

Quelles sont donc les indications et les contre-indications de la digitale, une fois que nous aurons répondu à cette question, nous aurons implicitement dit dans quel cas il faut employer la théocine. Nous rappellerons sans y insister la magistrale division de Huchard (1) dans l'évolution des cardiopathies. Dans les deux premières périodes : eusystolique et hypersystolique l'affection n'entraîne aucune altération du myocarde, ou bien est compensée, tout médicament est inutile, les soins hygiéniques suffisent.

Mais arrive un jour où l'équilibre est rompu et la maladie entre dans la période hyposystolique, le pouls devient alors irrégulier et fréquent, l'œdème se montre aux malléoles, les urines sont rares, la dyspnée facile, quelquefois constante. C'est le moment de donner la digitale, sous son influence les œdèmes disparaissent, le pouls se régularise et reprend de la force, le malade en un mot recouvre les attributs de la santé.

Quand la crise d'hyposystolie recommence on revient tout naturellement à l'emploi de la digitale, mais il est rare qu'elle agisse aussi bien la seconde fois que la première, surtout si l'intervalle des deux accès a été court, et lorsqu'on est obligé d'y recouvrir

(1) HUCHARD. — Traité des maladies du cœur et des vaisseaux, 1889.

souvent les effets de la digitale comme le dit Hayem, restent trop fréquemment insuffisants. Le succès peut en être incomplet, le cœur être régularisé sans que pour cela il se soit produit de diurèse, la théocine trouve alors sa place si les œdèmes sont persistants.

A cette époque son emploi permettra, peut être, de donner moins souvent la digitale, de ne pas faire toujours porter les médications sur le cœur et de le ménager pour les moments où il est nécessaire d'agir sur lui avec énergie.

Dans la quatrième période (asystolie avec dégénérescence graisseuse) la digitale serait contre-indiquée pour certains auteurs son insuccès serait même le meilleur signe diagnostique de cette dégénérescence. La diurèse fait souvent défaut et l'on voit survenir les symptômes de l'intoxication digitale sans que les hydropisies disparaissent, celles-ci peuvent même augmenter ; c'est cet état que Merklen (1) a désigné sous le nom d'action dissocice de la digitale. Dans ces conditions, quelle est la conduite à suivre, il faut s'adresser à la périphérie et non au cœur.

L'insuccès de la digitale est dû plus aux obstacles qu'à la déchéance de la fibre cardiaque. « En face de ces obstacles le cœur s'épuise à faire cheminer une ondée sanguine qui avance péniblement, ce n'est pas en stimulant outre mesure sa contractilité déjà épuisée que l'on obtiendra le résultat désiré ; on l'obtiendra en allégeant son travail, en diminuant

(1) MERKLEN. — Société médic. des hôpit., 11 déc. 1896.

l'excès de la tension veineuse, en supprimant dans la mesure du possible le barrage provoqué par les congestions et les œdèmes, tout en tonifiant avec douceur le muscle cardiaque qui est souvent plus épuisé que dégénéré. » Dieulafoy (1).

C'est le moment où la saignée dans les cas pressants, les purgatifs et les diurétiques viennent rendre de véritables services ; plus que les autres, la théocine est alors indiquée, son action plus rapide et plus sûre permettra d'employer simultanément la digitale qui produira alors les bons résultats qu'on est en droit d'espérer.

Une autre contre-indication de la digitale réside dans les cardio-pathies artérielles, si elle n'est pas à proscrire entièrement au moment où ces maladies entrent dans la mitralité, tous les auteurs recommandent d'en user avec modération. C'est que l'on a pu observer des accidents redoutables : sténo-cardie, cas de Huchard ; embolies cérébrales chassées par la vitesse du sang, cas de Rendu et de Traube (2). Le plus souvent les malades sont artério-scléreux et à la possibilité de ces accidents se joint encore la crainte de provoquer rapidement des phénomènes d'accumulation et d'intoxication favorisés par le mauvais état des reins.

Dans ces conditions, l'indication thérapeutique, dit Huchard, consiste moins à agir directement sur le cœur que sur les organes compensateurs, le rein ou

(1) DIEULAFOY. — Manuel de path. interne, tome 3, p. 767.

(2) RENDU et TRAUBE (cités par Huchard). — Traité des maladies du cœur et des vaisseaux.

le foie; c'est pour cela que la médication diurétique devient souvent la meilleure médication cardiaque.

S'il est contre indiqué de donner la digitale sans préparation préalable du malade, il y a aussi danger de prolonger son administration au-delà de certaines limites, les diurétiques rénaux, théocine, théobromine, continueront à rétablir l'équilibre circulatoire en stimulant le rein plus que le cœur déjà régularisé.

Ainsi donc, faciliter la tâche de la digitale en diminuant les résistances périphériques, la suppléer en quelque sorte, dans les cas où son maniement devient délicat, et continuer son action, tel est le rôle de la théocine, rôle qu'elle partage avec les drastiques, la saignée, la ponction et les autres diurétiques, mais en agissant plus énergiquement que ces derniers.

Maladies des reins. — Les néphrites chroniques s'accompagnant d'anasarque et qui n'auront pas cédé au régime lacté sont justiciables de la théocine, l'albuminurie ne constitue pas une contre-indication. La théocine s'est toujours montrée très efficace en pareille circonstance, mais comme tous les diurétiques rénaux, elle n'a d'action que si l'épithélium fonctionne encore suffisamment. Dans les cas très rebelles, elle s'est montrée supérieure à la théobromine, aussi son insuccès indiquera-t-il une lésion très grave du parenchyme rénal.

Les brightiques sans œdèmes qui, malgré une dépuration urinaire en apparence suffisante, présentent des symptômes d'intoxication urémique tels que céphalalgie, vertiges, bourdonnements, crampes, etc., pourront se bien trouver de l'emploi de la théocine à

petites doses de 25 à 30 centigrammes, en une ou deux fois par jour. Sous l'influence de la polyurie abondante, les principes toxiques seront éliminés en plus grande quantité et les malaises disparaîtront. Mais, pas plus que les autres médicaments, elle n'exerce sur les lésions rénales une influence décisive, elle ne sera employée que passagèrement; le régime, l'entretien du bon fonctionnement de l'intestin et de la peau restant chez ces malades la base de tout traitement.

Maladies du foie. — Il en est de même pour celles-ci, exception faite du foie cardiaque dont le traitement est celui de la cardiopathie qui lui a donné naissance. Si à la simple congestion a succédé la sclérose de l'organe, la thérapeutique se trouve bien désarmée. Le régime, la médication iodurée, la médication mercurielle, n'ont pas grande influence lorsqu'il s'agit de cirrhose atrophique, la même chose a lieu pour le traitement local; les diurétiques n'ont pas plus de succès.

Il nous semble que le même sort est réservé à la théocine. Notre expérience clinique ne nous permet pas d'être très affirmatif, un cas de guérison a été signalé par Minkowski, cela nous autorise à la conseiller dans cette maladie où tous les médicaments ne comptent que des insuccès. Peut-être son emploi permettra-t-il d'avoir moins souvent recours aux ponctions et de reculer pour quelque temps l'apparition de cet état particulier que Gilbert et Garnier (1) ont décrit sous le nom d'anémie séreuse.

(1) GILBERT et GARNIER. — Soc. de biologie, 29 janvier 1898.

Mais il est une autre variété d'ascite qui se caractérise par une hypertrophie considérable du foie et qui ne se transforme pas en cirrhose atrophique. Elle a été décrite par Gilbert et Hanot, mais est encore mal connue, tant au point de vue de ses causes que de son processus anatomique. Elle ne paraît pas être due toujours à l'alcoolisme, très probablement elle est le résultat d'intoxications diverses. Ses débuts sont latents, puis apparaissent l'ascite et les œdèmes qui souvent deviennent considérables en fort peu de temps.

Cette cirrhose peut guérir, dit Lemoine (1), à qui nous empruntons cette description, à la condition que le traitement soit commencé de bonne heure et suivi ensuite avec persévérance. Il consiste à faire de suite la ponction abdominale, qu'il y ait beaucoup de liquide ou non, et d'instituer ensuite un traitement révulsif et une médication diurétique qui empêche le liquide de se reproduire et réussit assez souvent. Lemoine insiste sur la nécessité de varier souvent les diurétiques; nous pensons que la théocine peut ici rendre de grands services.

Pleurésie et hydrothorax. — La plèvre est dans de mauvaises conditions pour être favorablement actionnée par les diurétiques, car ses parois se revêtent d'exsudats séro-fibrineux qui empêchent un contact intime entre les vaisseaux sanguins et le liquide à résorber. Les bons effets attribués à ces médicaments ne se manifestent qu'à l'époque où la résorption du

(1) LEMOINE. Manuel de thérapeutique clinique.

liquide épanché s'effectue spontanément, aussi est-il a peu près inutile de les employer. Il n'en va plus de même s'il s'agit d'hydrothorax, ils reprennent alors leurs droits, comme les autres la théocine est indiquée.

Contre-indications. — Elles sont rares et se tirent surtout de l'état du rein. Utile dans les congestions passives de cet organe, la théocine nous semble contre indiquée dans les congestions actives liées à l'évolution d'une maladie aiguë, le traitement étiologique, les bains froids, le lait, devront seuls être employés.

Néphrites aiguës. — Ici encore même défiance vis-à-vis de tous les médicaments et surtout de ceux qui agissent sur le rein. Dans cette affection où l'on a conseillé les sels de potasse, la cantharide, la théobromine, etc., qui ont sur le rein une action tout aussi marquée que la théocine, nous n'osons recommander cette dernière dans la crainte de voir s'aggraver les lésions rénales et l'albuminurie augmenter. Disons cependant qu'après administration de théocine, Minkowski a vu dans un cas de néphrite hémorrhagique aiguë, consécutive à une angine infectieuse, l'albumine baisser de 1 gramme par litre et les éléments figurés diminuer, tandis que la quantité d'urine s'élevait de 1000 à 2050 centimètres cubes. Quoi qu'il en soit, nous croyons qu'il est préférable de s'en tenir au traitement classique, régime et révulsion au niveau du triangle de J.-L. Petit, selon les indications du professeur Renaut, et de n'em-

ployer qu'avec beaucoup de prudence les diurétiques propres au moment de la résolution.

Une autre contre-indication de la théocine résulte de son action sur les voies digestives. Un certain nombre de malades dont l'estomac est délicat, des femmes principalement, et qui ont le vomissement très facile, ne peuvent guère bénéficier de son emploi ; il vaudra mieux s'adresser à d'autres diurétiques moins irritants pour les voies digestives et ne recourir à la théocine que lorsque leur usage sera resté infructueux. C'est alors surtout qu'il faudra user de doses très faibles, souvent répétées, ou mieux encore s'adresser à la voie sous-cutanée, moyen que nous avons vu toujours bien toléré en pareil cas.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Service de M. le Dr Josserand.

Néphrite chronique anasarque.

G..., Annette, 51 ans, domestique. Salle des IV^{es} Femmes, n° 14.

La malade entre le 21 janvier 1903, pour des œdèmes remontant jusqu'au thorax, de la diminution des urines, de l'albuminurie.

Antécédents. — Bonne santé dans l'enfance. A 30 ans, affection ayant duré 2 à 3 mois : fatigue et surmenage (la malade avait soigné sa mère et s'était très épuisée).

Pas de syphilis, pas d'infections, pas de rhumatismes. L'an dernier, la malade s'aperçut qu'elle avait les chevilles enflées, elle continua à travailler, puis l'œdème augmenta et disparut en été.

Il y a 1 mois 1/2, réapparition de l'œdème sans cause apparente.

La malade a été traitée par un médecin qui lui a donné de la théobromine, qui était mal supportée, provoquant des vomissements fréquents, mais peu de céphalée.

La malade, qui n'a jamais toussé, tousse un peu depuis son entrée.

Le cœur est gros, la pointe difficile à localiser à cause de l'œdème, probablement dans le 6^e espace intercostal ?

Pas de battements épigastriques ni de pouls veineux. Bruit de galop avec cœur rapide, pas de souffles.

L'aorte n'est pas élevée, les temporales sont sinueuses, mais pas dures, Pouls radial régulier.

Poumons. — Bien que la paroi soit très œdématisée, la sonorité est à peu près normale, on entend la respiration des deux côtés jusqu'à la base, pas de signes d'épanchement, rien aux sommets.

La toux est rare, pas d'expectoration.

L'abdomen est aplati, distendu par les parois œdématisées.

Il n'y a pas d'ascite, le foie n'est pas douloureux, mais il est impossible de délimiter ses contours.

L'œdème des jambes est énorme, avec des plaques rouges inflammatoires et douloureuses sur le trajet des vaisseaux fémoraux droits. L'œdème remonte jusqu'à l'omoplate et jusqu'au bras.

Pas d'œdème conjonctival, la vision est bonne.

La langue est rouge, humide, diarrhée plutôt que constipation. Urines, de 500 à 800 grammes.

26 Janvier. — L'œdème persiste; malgré la théobromine, les urines n'augmentent pas, 500 grammes environ.

Délire et vertiges par la théobromine.

8 Février. — Myocardite, rythme foetal. Pronostic fatal dans un délai de 5 à 6 jours.

10 Février. — Théocine 0 gr. 30 en un paquet, la diurèse s'établit de suite, la quantité des urines varie entre 3 litres 500 et 4 litres par jour, les œdèmes diminuent beaucoup.

14 Février. — La malade, qui prend chaque jour un paquet de théocine, 0 gr. 30, urine 5 litres et plus. Ni énervement, ni céphalée, la malade est enchantée.

Le pouls est à 120, ni galop, ni impulsion.

Quelques jours après, toute trace d'œdème a disparu.

28 Février. — Multiples abcès froids : aine gauche, jambe droite. — Ces abcès se ramollissent et il persiste des fistules cutanées ulcéreuses. La malade passe en chirurgie.

OBSERVATION II.

Due à l'obligeance du Dr Hess, de Gera.

Asystolie, œdèmes.

Le 29 avril 1902, je fus appelé auprès d'un homme de 67 ans. Je me trouvais en présence d'un malade atteint de lésion valvulaire non compensée, au pouls non absolument régulier, avec des intermittences irrégulières, comptant en moyenne soixante pulsations par minute.

Œdème considérable s'étendant des extrémités inférieures à peu près jusqu'aux genoux. Pas d'œdème des cuisses, ni des parois abdominales. Pas d'ascite.

Légère stase sanguine du foie; pas d'albumine, urine très diminuée de quantité, de couleur foncée, mais limpide. Il existe souvent un degré très prononcé d'asthme, de sorte que le sommeil est souvent troublé.

J'avais ordonné tous les traitements possibles, donné la digitale sans aucun résultat apparent, la teinture de strophanthus n'avait pu être supportée car une diarrhée intense survenait aussitôt, la diurétine était restée sans action, de même que les autres diurétiques.

Si certains jours le patient se sentait passablement bien, au total son état s'aggravait chaque semaine. L'appétit, qui subsistait d'abord, finit par disparaître; les nuits devenaient toujours plus mauvaises, de sorte qu'à la fin il ne pouvait plus dormir couché. Les œdèmes s'étendirent sur les cuisses et l'abdomen atteignant presque jusqu'à l'ombilic, ascite appréciable dans la station debout.

La tuméfaction du foie augmenta, il survint de l'ictère, le bruit anormal du cœur s'était transformé en un souffle très bruyant, mais le pouls avait toujours conservé une force remarquable ssns plus d'irrégularité qu'au début du traitement.

J'essayai l'agurine à la dose de 2 ou 3 grammes. L'état

s'améliora d'une façon assez continue, la quantité d'urine devint plus abondante, mais l'urine restait toujours assez foncée. De temps à autre apparaissaient des traces d'albumine, mais l'agurine n'en doit pas être rendue responsable, car l'albumine s'était déjà montrée de temps en temps quelques semaines avant le début de la maladie.

Malgré cela le goût du médicament causait au malade une répugnance extrême, il prenait l'agurine avec patience car il en éprouvait les bons effets. Il continua ainsi 5 à 6 mois, tantôt son état était meilleur, tantôt il s'aggravait de nouveau.

L'agurine ne pouvait être supprimée que pendant peu de temps, tout au plus une fois par semaine, on redonnait alors de la digitale pour changer, mais sans succès. L'agurine a certainement rendu d'excellents services au malade et a pendant longtemps empêché une aggravation considérable de la maladie. Pour augmenter encore la force du cœur, le malade prit deux bains d'eau gazeuses par semaine; bien entendu le repos le plus absolu au lit fut prescrit pour épargner tout travail au cœur.

Mais peu à peu le malade éprouva un dégoût absolu pour le médicament et on ne put plus lui en faire prendre. Il finit par voir que l'action faiblissait considérablement, car, selon toute apparence, il s'était habitué au médicament. Il demanda qu'on ne le tourmentât plus inutilement, personne ne pouvant le soulager. En fait, les hydropisies et les œdèmes avaient pris une extension très inquiétante, la face présentait aussi un œdème considérable; l'expectoration était souvent sanguinolente, le malade commençait à avoir du délire (œdème cérébral léger et phénomènes d'auto-intoxication).

La quantité d'urine atteignait peut-être en vingt-quatre heures 100 à 150 grammes. Je conférai avec la famille et proposai la ponction de l'abdomen afin de procurer au malade pris de dyspnée extrême un soulagement passager; ma proposition fut écartée; à quoi bon le tourmenter encore, disait-on.

Le camphre et la caféine à hautes doses restèrent sans résultat aucun, il en fut de même pour les piqûres, etc...

Je proposai une dernière tentative avec **la théocine**, mais il fallait déterminer le malade à suivre ma prescription!

Je dus lui faire directement ingérer le médicament, car il avait été pris d'une indifférence complète. Le malade dès lors n'eut pas à regretter d'avoir fait cette dernière tentative.

L'action du médicament fut frappante chez lui ; aujourd'hui il se met à table de très bon appétit, se promène dans sa chambre sans canne, tandis qu'il pouvait à peine se mouvoir à cause des œdèmes énormes. Il peut de nouveau boutonner en avant ses vêtements qui auparavant s'entrebâillaient de 30 centimètres. Il boit avec plaisir un ou plusieurs verres de bière, son esprit est également revenu à la santé, il dort bien la nuit, il ne ressent plus aucun trouble dyspnéique, en un mot il se sent très bien.

Chaque jour, il prend une fois, tout au plus deux fois par jour, deux tablettes de théocine à 0 gr. 25 ; il rend une urine claire, abondante et n'a plus d'œdèmes. Ceux-ci ont presque complètement disparu, le soir seulement on voit encore de légers gonflements autour des malléoles, qui disparaîtront prochainement aussi.

Je n'ai pu constater aucun phénomène accessoire désagréable dû au médicament, qui est très bien accepté. L'état d'excitation que son emploi déterminerait parfois existait aussi chez mon malade tant que son état était grave, mais comme on le constatait déjà de temps à autre avant le traitement par la théocine.

On peut dire qu'il est déterminé par la maladie (phénomène d'auto-intoxication par suite de la diminution de l'urine) et non par le médicament. S'il avait été occasionné par le médicament, on aurait dû encore le constater par intervalle. J'affirme même que l'action excellente de la théocine a supprimé cet état d'excitation.

Tableau indiquant les quantités quotidiennes d'urine :

Dates	Paquets de théocine de 0,30 gr.	Quantité d'urine
12 décembre 1902.....		150
13 — 3 paquets.....		2500
14 — 1 —		3000
15 — 1 —		1300
16 — 1 —		1000

17 décembre 1902.....	1	—		1150
18 —	1	—		1150
19 —	2	—		1300
20 —	2	—		1700
21 —	2	—		1500
22 —	2	—		1500
23 —	2	—		1150
24 —	2	—		1150
25 —	2	—		1500
26 —	2	—		1300
27 —	3	—		1800
28 —	3	tablettes.....		2400
29 —	2	—		1500
30 —	2	—		1800
31 —	2	—		1900
1 ^{er} janvier.....	1	—		1500
2 —	2	—		1700
3 —	2	—		1850
4 —	2	—		2000
5 —	2	—		1700
6 —	1	—		600
7 —	2	—		1000
8 —	2	—		1300
9 —	2	—		1300
10 —	2	—		1500

Depuis ce temps le malade prend tous les jours une tablette parfois deux, et élimine une quantité suffisante d'urine.

OBSERVATION III.

Service de M. le Dr Lyonnet

Myocardite chronique

T. Joseph, cultivateur, 68 ans, salle St-Pierre, n° 25.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires.

Personnellement. — A toujours eu une bonne santé,

aucune maladie, œnolisme léger. Depuis 5 ou 6 ans dyspnée d'effort après la marche et tout travail un peu pénible, mais n'ayant jamais eu d'œdème il ne s'est pas arrêté. Ce n'est que depuis 3 semaines qu'il s'aperçoit qu'il est plus essouffé et que ses jambes sont enflées. Il se décide à venir à l'hôpital.

Le 31 Janvier 1903. — Date de son entrée, le malade présente un œdème généralisé, mais beaucoup plus marqué aux membres inférieurs, au scrotum œdème léger et hernie très volumineuse. Il existe un degré très net de bouffissure de la face avec œdème sous conjonctival très marqué joint à du subictère.

Au cœur. — Pointe difficile à localiser, le percussion ne dénote pas d'hypertrophie, à l'auscultation très grande accélération des battements cardiaques avec quelques faux pas. Pas de bruits anormaux.

Le pouls est très rapide 140, mais régulier.

Aux poumons. — Râles d'œdème aux deux bases.

Rien au foie, pas d'ictère, sauf aux conjonctives.

Le malade se plaint d'uriner très peu, urines très colorées chargées en urates, mais ne renferment pas d'albumine.

1^{er} Février. — Le malade est mis au régime lacté, 1 litre et demi, potion à la codéine.

Urines.....	400
Densité.....	1020
Pouls.....	140
Tension.....	19

2 Février. — Théocine 3 prises de 0,30, de 2 heures en 2 heures dans la matinée.

Urines.....	1700
Densité.....	1015
Albumine.	pas
Pouls.....	140
Tension.....	19

Le malade est très satisfait et n'accuse aucun malaise, la dyspnée a diminué beaucoup; la diurèse a commencé une heure environ après le premier paquet de théocine.

3 Février. — Théocine 2 paquets de 0,30.

Urines.....	4900
Densité.....	1012
Albumine.....	pas

L'état du cœur est le même, la température et la respiration n'ont subi aucune modification du fait de la théocine.

4 Février. — Théocine 2 paquets de 0,30.

Urines 4200, Densité 1013, Pouls 132. L'œdème des jambes a diminué de moitié.

5 Février. — Théocine 2 paquets.

Urines 4100, Densité 1012, Pouls 120. Tachycardie moins prononcée, mais le cœur est plus arythmique. Jusqu'à ce jour le médicament n'a procuré aucun malaise, ni nausée, ni agitation, ce matin céphalée très légère que le malade ne veut à aucun prix mettre sur le compte de la théocine dont il est très satisfait.

6 Février. — Urines 3400, Densité 1010. La dyspnée et les œdèmes ont complètement disparu; on supprime la théocine. Le volume des urines baisse très rapidement pour tomber à 800 cc. le 11 février. Le malade dit avoir la tête lourde et moins d'appétit, mais se trouvant suffisamment amélioré il sort le 15 février.

L'état de son cœur ne s'est pas amélioré, il urine à peu près un litre.

Remarque. — A propos de cette observation nous tenons à faire remarquer la rapidité d'action de la théocine, le 2 février, 3 heures après la première dose, il y avait déjà une augmentation de 1300 gr. d'urine dont la quantité primitive était de 400 cc.

OBSERVATION IV.

Due à l'obligeance de notre ami Douvre, externe des hôpitaux.

M^{me} veuve H..., 72 ans, habite Trévoux.

Cette malade, après un passé pathologique nul, a présenté, il y a quinze ans environ, à la suite de chagrins, un état maladif.

Depuis une dizaine d'années elle a consulté de nombreux médecins, tant pour la céphalée et l'insomnie dont elle souffrait que pour un œdème notable des malléoles, qui, après avoir été localisé et intermittent, est devenu généralisé et constant.

Tous les médecins qui l'ont examinée ont trouvé, à côté d'un état de névropathie indiscutable, un léger souffle systolique à la pointe du cœur, se propageant dans l'aisselle.

Le changement de milieu, le régime avaient atténué les symptômes nerveux; la digitale n'avait pas eu grand effet sur l'œdème.

Quand nous voyons la malade, nous la trouvons alitée, les jambes, l'abdomen, les mains sont tuméfiés. L'examen du cœur révèle un souffle systolique de la pointe ayant tous les caractères de celui de l'insuffisance mitrale. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Aux poumons, quelques râles d'œdème à la base droite, rien aux autres organes. La température est normale.

En somme, c'était d'une poussée d'asystolie d'origine valvulaire dont il s'agissait. Il ne lui fut donné comme traitement que du lait et deux cachets de théocine de 0 gr. 30 par jour et cela pendant trois jours.

La malade toléra bien ses cachets; elle ne ressentit que quelques maux de tête plus violents que d'ordinaire et de légères coliques. En même temps une diurèse très abondante s'était produite, et il lui a suffi de six cachets de théocine pour résoudre à peu près complètement ses œdèmes.

Depuis ce moment la malade se lève, elle a toujours un peu d'œdème au niveau des malléoles, mais le repos et le régime lacté mitigé tendent à lui faire conserver le bénéfice acquis par la théocine.

OBSERVATION V.

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 29.

Cirrhose.

D..., Pierre, 59 ans, imprimeur.

Entré le 21 décembre 1902, il présentait, comme à l'heure

actuelle, une ascite volumineuse et de l'œdème des jambes, mais urinait abondamment; depuis, les urines ont diminué peu à peu pour devenir presque nulles; les tisanes et le lait n'ont fait qu'augmenter son œdème, aussi boit-il le moins possible.

27 Janvier. — Urines 350, rougeâtres, très troubles, densité 1.024, tension 15, pouls 112. On donne au malade 0 gr. 90 de théocine.

28 Janvier. — Urines 1.900, densité 1.019, pas d'albumine, tension 14, pouls 124, le malade accuse une sensation de brûlure épigastrique très violente, il est donné seulement 0 gr. 30 de théocine.

29 Janvier. — Urines 900, pouls 124, dit avoir moins souffert.

30 Janvier. — Urines 500; le 31, 380.

1^{er} Février. — Le malade, qui, depuis quelques jours déjà, avait du mœlina, a eu une hématomèse très abondante.

Depuis cette époque, on lui a fait de nombreuses ponctions très rapprochées, qui seules parviennent à le soulager un peu, mais l'ascite et l'œdème sont de nouveau très considérables au bout de quelques jours. Aucun médicament n'a pu être supporté, tous lui font éprouver la même douleur abdominale, qu'il compare à un cercle de feu : la théobromine, le vin de Debreyne et même deux pilules de digitale, et sans augmenter la diurèse.

14 Mars. — Injection de théocine 0 gr. 20, très bien supportée, mais pas de diurèse, 600 cc. au lieu de 300.

OBSERVATION VI (résumée).

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 23.

Cirrhose hydrothorax, ascite volumineuse.

B..., Jean.

Urinant abondamment, il n'a été traité, pendant tout son séjour, que par le régime lacté et des tisanes diurétiques,

une injection de 0 gr. 20 de théocine porte à 3.200 cc. la quantité de ses urines, qui était normalement de 2 litres à 2 litres 200. Sorti le 11 avril sans aucune amélioration.

OBSERVATION VII (résumée).

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 11.

Néphrite chronique.

G..., Louis, 67 ans.

Chez ce malade, qui urinait abondamment, au-delà de 2 litres, mais qui cependant manifestait des symptômes d'auto-intoxication tels que dyspnée, douleurs lombaires, état saburral des voies digestives, la théocine a élevé le taux de ses urines à 3 litres et plus sans que la densité en fut diminuée. L'état général ne s'est pas sensiblement modifié.

Le médicament, lorsqu'il fut pris dans la soirée, amena de l'insomnie sans agitation, alors que, pris le matin, il était bien supporté; mais, au bout de quelques jours, il survint des troubles gastriques : nausées, sensation de brûlure. Il est à remarquer qu'une potion à la digitale et à la théobromine détermina au bout de deux jours une grande céphalée qui en nécessita la suspension.

A part une accélération légère du pouls, nous n'avons pas observé de modifications de la tension, de la respiration, ni de la température. L'albumine, qui était de 0 gr. 6 à l'Esbach, fut portée à 0 gr. 8 par la théocine, mais, dès qu'on cessait son administration, l'albumine revenait le lendemain à 0 gr. 6.

OBSERVATION VIII (résumée).

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 14.

Néphrite chronique.

Ch..., Pierre, manœuvre.

Cette observation est absolument analogue à la précé-

dente, pas d'œdème dans les deux cas et signes d'urémie, malgré une polyurie abondante.

La théocine a augmenté la quantité d'urine sans qu'il en résultât une amélioration appréciable. Pas de modification de la tension, pouls 88 au lieu de 80. Albumine 1 au lieu de 0,8. A part quelques nausées, pas d'intolérance; il est difficile de savoir à quoi était due la céphalée, car elle préexistait et n'a pas disparu pendant tout le séjour du malade. Parti le 9 mars pour Longchène.

OBSERVATION IX.

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Sainte-Marie, n° 13.

N..., Marie, 26 ans, lingère.

Antécédents. — Père mort de cardiopathie. Personnellement : première attaque de rhumatisme polyarticulaire au moment de la puberté. Nouvelle attaque à 18 ans. Battements de cœur très intenses. Anémique depuis l'âge de 16 ans.

Elle a fait, depuis, de nombreux séjours à l'hôpital, où elle a été traitée pour ses poussées rhumatismales et la cardiopathie consécutive.

Le 30 janvier 1903, elle rentre de nouveau dans le service, où l'on confirme le diagnostic déjà porté précédemment d'insuffisance et rétrécissement mitral, de rétrécissement aortique probable.

Il existe quelques faux pas du cœur sans arythmie véritable, le pouls est régulier, légèrement bondissant, mais sans tension.

Rien aux poumons ni aux autres organes, œdème des membres inférieurs. Ces œdèmes avaient diminué sans disparaître par l'administration de pilules de scille et digitale. Elle urine environ 1 litre à 1 litre 1/2.

Le 6 février : deux prises de théocine de 0 gr. 30, qui ont amené des nausées et des vomissements précédés de brûlure épigastrique, céphalée peu accentuée.

Les jours suivants, et cela pendant près d'une semaine, la quantité d'urine a toujours dépassé 2 litres et a atteint 3 litres 200 le premier jour.

La malade se trouve beaucoup mieux, l'œdème des jambes a disparu, l'appétit est meilleur; depuis les vomissements provoqués par la théocine, l'état nauséux qu'elle accusait auparavant a disparu.

OBSERVATION X (résumée).

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 27.

B..., Claude.

Entré dans le service, le 9 janvier 1903, avec tous les signes classiques d'une pleurésie droite. Rien au cœur. Se plaignant de douleurs lombaires, les urines sont foncées et renferment un gros disque d'albumine.

L'albumine disparut au bout de quelque temps, mais les urines étaient toujours rares. La théocine à la dose de 0,90 porta à 2.800 cc. la quantité d'urine qui était de 1.225, mais détermina des douleurs gastriques sans vomissement, de l'insomnie et de l'agitation, nécessitant chez ce malade, dont l'état général était très faible, la suspension du médicament. Accélération du pouls légère, tension diminuée, la théocine n'a pas fait reparaitre l'albumine. La théobromine, mieux supportée, n'avait jamais amené une diurèse aussi considérable.

OBSERVATION XI.

Service de M. le Dr Lyonnet.

Albuminurie.

B. M. — 27 ans, ménagère. Salle Sainte-Marie, n° 9.

Antécédents. — Plusieurs grossesses, toutes se sont accompagnées d'albuminurie, mais jamais de crises d'éclamp-

sie. A la dernière grossesse, malgré le régime lacté exclusif pendant le dernier mois, l'albuminurie a persisté; l'enfant vint mort non macéré.

A cause de faiblesse des jambes, de douleurs lombaires et céphalalgie tenace depuis son dernier accouchement, elle rentre à l'hôpital le 10 novembre 1902.

Examen. — Rien au cœur ni aux poumons. Pas de troubles digestifs. Œdème léger des membres inférieurs. Urines claires de quantité très variable, gros disque d'albumine.

Malgré le régime lacté, l'albumine ne diminue pas. 4 gr. à l'Esbach. Léger œdème des jambes.

6 Février. — On donne deux paquets de théocine à la malade. Un quart d'heure environ après le premier cachet, violente céphalée bi-temporale constrictive « comme si elle avait la tête placée dans un étau ». Ces phénomènes d'intolérance avaient disparu une heure après, mais le deuxième paquet en a augmenté l'intensité et amené des vomissements et du tremblement généralisé. Tous ces malaises ont disparu le lendemain. La malade dit être très nerveuse.

L'urine a été très augmentée de quantité pendant 5 jours, elle a oscillé entre 2400 et 3500 alors qu'elle était primitivement de 1400 cc.

Aucune modification du côté de la circulation et de la respiration. L'œdème, léger il est vrai, a disparu. L'albumine n'a pas été augmentée.

10 Février. — La malade a retrouvé son état antérieur, elle urine toujours beaucoup, l'appétit est meilleur, elle regrette de ne pas supporter le médicament, car elle se sent améliorée depuis.

Sortie. — Le 23 février.

A cette observation, nous ajouterons quelques mots sur une malade de la même salle atteinte d'insuffisance aortique avec troubles cérébraux très marqués. La théocine a déterminé chez elle une polyurie très abondante et a été très bien supportée. Pas de nausées, pas de délire ni de céphalalgie.

OBSERVATION XII.

Service de M. le Prof. Courmont.

B. Jeanne, 23 ans, femme de chambre. salle Sainte-Marthe, n° 20.

Antécédents. — Père et mère morts de tuberculose pulmonaire, un frère tousse très fréquemment. Personnellement, scarlatine à 14 ans; à 16 ans, rhumatisme articulaire localisé aux deux genoux, puis s'étant généralisé dans les principales articulations, l'atteinte a duré 2 mois. Réglée à 18 ans, métrorrhagie abondante, nombreuses syncopes. Depuis l'âge de 19 ans, battements de cœur et dyspnée d'effort.

Elle ne fut obligée d'interrompre son travail qu'il y a un an et demi, les troubles respiratoires ayant augmenté beaucoup d'intensité. Elle fit dès lors trois séjours à l'hôpital. Traitée par la digitale, son état fut toujours amélioré, mais néanmoins tout travail était impossible à cause des palpitations et de l'essoufflement, et la station debout amenant de l'œdème.

31 janvier 1903. — Sortie du service de M. le Professeur Courmont le 22 janvier 1903, elle y rentre de nouveau en pleine asystolie, l'état est grave, les extrémités froides, la face pâle et cyanosée, léger œdème des jambes, pas d'hydrothorax, œdème des bases, cœur tumultueux très irrégulier. Repos jusqu'au soir, puis saignée de 300 gr. et digitaline cristallisée 1 milligr.

Le lendemain était meilleur, les urines rares et boueuses sont plus abondantes, pouls ralenti, moins de dyspnée.

6 Février. — Très améliorée urine 2 litres, pas de température, cependant le cœur est encore en asystolie.

13. — Les urines deviennent rares, 700 à 800, la dyspnée s'accroît. On donne la théocine en solution à dose de 0 gr. 30 en deux fois; après chaque prise, nausées sans vomissement s'accompagnant de palpitations et d'une durée approximative de 30 minutes.

16. — La malade a pris de la théocine pendant 3 jours, elle se trouve très bien, le sommeil est bon, pouls 80 avec quelques irrégularités. La théocine a déterminé une hausse immédiate de la diurèse qui s'est maintenue pendant 20 jours à 2 litres environ et a atteint au maximum 3 litres le 20 février.

19 Mars. — Température, 39. Courbature.

21 Mars. — La température est toujours élevée, les urines tombent à quelques centaines de grammes.

23 mars. — Théocine, vomissements, on donne de la digitale.

16 Avril. — La malade va mieux et urine 1500 gr.

OBSERVATION XIII.

Extraite du mémoire du Professeur Minkowski

H. S. — Homme de 35 ans.

Insuffisance aortique avec dilatation du ventricule gauche. Foie hypertrophié, dur; Albuminurie — œdème des extrémités inférieures. La quantité d'urine avec une injection de 900 centimètres cubes de liquides monte passagèrement à 1300 sous l'influence de la digitale, un autre jour jusqu'à 1700, mais elle baisse de nouveau à 500 et 800 malgré l'emploi continu de la digitale. Les œdèmes augmentent alors, l'œdème du pénis devient particulièrement pénible en rendant difficile l'évacuation de l'urine.

Le 30 quantité d'urine 820, densité 1022. On cesse la digitale et le patient prend 40 centigrammes de théocine. L'urine de la miction suivante frappe déjà par sa coloration claire.

Dans les 24 heures qui suivent 7600 cc. d'urine; densité 1008; albumine seulement des traces. L'œdème a complètement disparu pendant la nuit. Comme le malade avait très soif il a bu plus d'un litre de liquide.

Du 1^{er} au 2. — 0 gr. 20 de théocine, 2550 cc. d'urine, densité 1013.

Du 2 au 3. — Pas de théocine, 670 cc. d'urine, densité 1020.

Du 3 au 4. — Pas de théocine, 600 cc. d'urine, densité 1024, la dyspnée et l'œdème reviennent.

Du 4 au 5. — On donne 30 cgr. de théocine à trois reprises.

Urine. — 4550 cc. d'urine, densité 1009.

5 au 6. — 5200 cc. d'urine, densité 1012.

6 au 7. — Pas de théocine, 620 cc. d'urine, densité 1022.

7 au 8. — Pas de théocine, 680 cc. d'urine, densité 1023.

OBSERVATION XIV.

Extraite du mémoire du Professeur Minkowski

S. — Homme de 54 ans.

Artério — sclérose, hypertrophie cardiaque — insuffisance mitrale; phénomènes de stase depuis 3 mois. Dans ces temps dernier la quantité d'urine a dépassé deux litres sous l'action de la digitale, de l'agurine et de la diurétine.

Malgré cela les œdèmes n'ont pas diminué, il existe encore une anasarque considérable, de l'augmentation du volume du foie et une ascite modérée.

Du 2 au 3. — Quantité d'urine = 200 cc. — densité 1018, pas d'albumine, pouls 96.

3-4. — Deux doses de 0,30 de théocine.

Quantité d'urine = 2900 — densité = 1016 — pouls 96.

4-5. — Trois fois 0,30 de théocine.

Quantité d'urine = 4600 cc. — densité = 1011 — pouls 96.

5-6. — Quatre fois 30 centigrammes de théocine.

Urine = 4000 cc. — densité = 1012 — pouls 96.

6-7. — Quatre fois 0,30 cgr. de théocine.

Urine = 3000 cc. — densité = 1014 — pouls 92.

Les œdèmes et l'ascite ont complètement disparu, le poids a diminué de 10 kilogrammes. Le malade quitte l'hôpital très satisfait.

Remarque. — Comme le fait très justement observer Minkowski dans ce cas particulier ou d'autres diurétiques avaient amené une assez forte diurèse, la théocine pu déter-

miner une augmentation encore plus élevée et efficace, mais il a semblé se faire une sorte d'accoutumance, avec des doses répétées l'action diurétique est devenue de plus en plus faible.

OBSERVATION XV.

Service de M. le Dr Mouisset.

J... François, maçon (salle St-Jean, n° 3).

Antécédents.—Fièvres paludéennes à 25 ans, jamais de rhumatismes, a déjà fait plusieurs séjours à l'hôpital pour l'affection actuelle. Il rentre de nouveau, le 9 février 1903, venant de Longchène, pour oppression et œdèmes considérables.

Cœur.—Souffle systolique, légère arythmie, pas de galop; pouls 112, petit, tendu.

Foie dépasse de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes; lisse, pas douloureux. Œdèmes des jambes, urines rares, à peine 600 cc., albumine en quantité notable.

24 février. Depuis son retour, le malade a été traité par la digitale, après une première amélioration, l'état est resté stationnaire. On a interrompu le médicament à cause d'une hémoptysie abondante due probablement à un infarctus.

L'œdème des membres inférieurs est considérable, le cœur a 128, pouls 112. Urines abondantes, 2 litres environ, pas d'albumine.

On donne du strophantus: teinture, X gouttes; maux d'estomac, diarrhée. — Théobromine pas de diurèse.

28 février. Pendant trois jours, on donne 0,60 de théocine, la polyurie s'est établie immédiatement, de 1 litre 1/4 elle est montée à 2800 et 3100. Le médicament fut bien supporté les deux premiers jours. L'œdème n'a pas diminué d'une manière appréciable, mais le malade se sent mieux, moins de dyspnée.

3 mars. Phénomènes d'intolérance, le malade dit que l'in-

gestion de chaque dose du médicament est rapidement suivie de malaises avec palpitations qui durent trois quarts d'heure environ. Les battements du cœur sont très accélérés et varient d'un moment à l'autre de la journée, ce matin, pendant la visite, 140 et peu avant 120.

Après la théocine, on a donné de la théobromine qui n'a pas amené de diurèse sensible, celle-ci remonte, par l'emploi de pilules de scille et digitale, à 2 litres environ. Malgré cela les œdèmes ont plutôt augmenté.

Note du chef de service. 10 mars. De tout temps, le cœur de ce malade a été rapide, difficile à calmer par les médicaments cardiaques, même dans les moments où l'asystolie diminuait. Pendant ce dernier séjour le malade eu, en plus, des périodes de palpitations douloureuses avec angoisse et tendance syncopale. Depuis quelques jours, ces phénomènes deviennent plus constants; ce matin on trouve que le pouls est beaucoup plus faible, toutes les pulsations ne viennent pas à la radiale, on compte 120 au pouls et 140 au cœur. A l'auscultation on ne s'attend pas à trouver une pareille faiblesse du pouls, la pointe bat dans le 6^e espace à trois travers de doigts en dehors de la ligne mamelonnaire. Foie gros et douloureux. Urines foncées et rares, gros disque d'albumine.

31 mars. Urines plus abondantes, plus d'albumine, disparition des signes subjectifs graves du côté du cœur, pas d'état pulmonaire grave. Persistance, peut-être même augmentation de l'œdème qui remonte jusqu'à la ceinture où il s'arrête brusquement.

8 avril. La théobromine, qui avait été précédemment inefficace, administrée de nouveau, a produit une diurèse abondante, s'étant élevée à 4 litres, les œdèmes ont beaucoup diminué. L'état de ce malade s'est, en somme, sensiblement amélioré.

OBSERVATION XIV.

Service de M. le Dr Mouisset (salle St-Jean, n° 33).

B... Léon, tailleur, 29 ans, traité depuis longtemps, dans le service, pour une pleurésie purulente, les urines étaient de

quantité très variable, tantôt abondantes, tantôt réduites à moins d'un litre.

Le malade dit que la théobromine et les pilules de digitale qu'il a prises ont été sans effet bien net.

A partir du 30 février, il eut 0,30 de théocine par jour, elle fut toujours très bien supportée. La quantité des urines est représentée dans le tableau suivant :

24 Février.	2.500	2 Mars.	2.300	8 Mars.	1.900
25 —	1.500	3 —	1.500	9 —	1 700
26 —	1.400	4 —	2.200	10 —	1.500
27 —	1.800	5 —	1.200	11 —	1.900
28 —	1.300	6 —	1.400	12 —	2.500
1 ^{er} Mars...	2.100	7 —	1.500		

Comme on le voit, la théocine régularisa le taux de l'urine qui, jamais, n'est tombé au-dessous de 1.200, se maintenant en moyenne à 1.800 cc.

Le 12 février. Passe en chirurgie pour y subir l'opération de l'empyème. Nous avons revu le malade depuis, il dit uriner beaucoup moins, malgré la théobromine, 500 cc. environ. Opération de Letiévant-Estlander, le 23 avril.

OBSERVATION XVII.

Service de M. le Dr Josserand.

Antoine D..., 41 ans, maçon entré le 16 décembre 1902.

Antécédents. — Père mort hydropique. Mère et deux sœurs mortes tuberculeuses.

Personnellement. — Paludisme dans l'enfance, résidait alors en Algérie, typhoïde à 19 ans. Syphilis en 1899, traitée 3 mois à Paris. Ethylisme 3 à 4 litres de vin par jour. Œdèmes en 1893 et en 1900.

A son entrée. — Au cœur, pointe dans le 5^e espace, pas de souffles, ébauche de galop, poulx tendu, éclat du 2^e bruit aortique, pas d'élévation des sous-clavières.

Aux poumons : Dyspnée intense, râles fins et humides, sibilances diffuses, pas de matité aux bases.

Œdème énorme des jambes et du scrotum, œdème lombaire, urines abondantes, gros disque d'albumine.

9 janvier et jours suivants : 3 gr. de théobromine, urines 4 à 5 litres, malgré cette polyurie le malade reste aussi infiltré qu'à son entrée.

20 janvier. — *Note du chef de service.* — Les œdèmes ne diminuent pas ; bien que la polyurie soit considérable, ils se reforment à mesure que le malade les élimine. Comme pathogénie il faut admettre : 1° œdème par dycrasie d'origine rénale ; 2° défense du rein contre sa propre insuffisance, sans qu'il y ait pourtant de signes d'hypertension sauf un peu d'éclat du 2° bruit à l'aorte. Il n'y a pas de tension du poulx, pas d'impulsion ni de galop. Le malade boit 2 litres de lait et 1 litre 1/2 de tisane, en tout au moins quatre litres. Il semble qu'il ait une soif comparable à celle du diabétique.

27 janvier. — La polyurie persiste malgré la diète sèche.

30 janvier. — L'œdème augmente, on donne 3 gr. de théobromine, polyurie 4 litres après 8 jours de traitement, l'œdème n'a pas diminué beaucoup, pas d'hypertension.

6 février. — Urines 3200, l'œdème a augmenté, on supprime la théobromine.

14 février. — Urines 4 litres, théocine 0 gr. 30 par jour.

15 février. — Urine 6 litres.

16 février. — Urines 5 litres.

17 février. — Urines 4 l. 900.

21 février. — Urines 3,800. On supprime la théocine.

28 février. — Les urines sont à 3 litres, malgré cette polyurie le malade est toujours œdématié. Il boit environ 3 litres. Ce n'est pas par le mécanisme de l'hypertension qu'il a sa polyurie.

2 mars. — Mis à la diète de liquides, 3 litres d'urines le 1^{er} mars, 1 litre le jour suivant.

10 mars. — Théocine 0,30. Urines 5 litres.

14 mars. — Théobromine polyurie 4 litres.

OBSERVATION XVIII (résumée).

Service de M. le Dr Josserand.

J..., Marie, 61 ans, blanchisseuse, salle des IV^{es} femmes n° 1.

Diagnostic. — Néphrite chronique, albuminurie, myocardite chronique, œdème des membres inférieurs et des bras, œdème lombaire, œdème des bases.

Cette malade (depuis longtemps dans le service) n'a pas vu ses œdèmes diminuer, l'emploi de la plupart des diurétiques digitale strophantus est resté sans effet.

Elle est, de plus, sujette à des accès de dyspnée qui n'expliquent pas l'état de ses poumons.

La théobromine, à la dose de 3 et 4 grammes, n'amène que rarement une polyurie abondante.

A plusieurs reprises, au mois de février et mars 1903, elle a été traitée par la théocine à la dose de 0,30 c. gr. par jour. Chaque fois les urines se sont élevées de quelques centigrammes à 1.800 et 2.000. La malade se trouve bien du traitement, les œdèmes diminuent ainsi que la dyspnée, mais des phénomènes d'intolérance, céphalée, nausées, obligent de suspendre le traitement après 4 ou 5 jours d'administration.

OBSERVATION XIX.

Service de M. le Dr Mouisset (salle St-Jean, n° 32).

G. Louis, manœuvre, 52 ans, entré le 20 février 1902.

Rien dans ses antécédents; se lève la nuit depuis plusieurs années. Un peu d'œdème des malléoles il y a un an, mais n'interrompt pas son travail.

A son entrée il est très oppressé, et depuis quelque temps il ne peut dormir qu'assis sur son lit. Le lendemain de son

entrée, légère perte de connaissance, brusque, suivie d'hémorragie sous-conjonctivale gauche.

Aux poumons, râles aux bases.

Au cœur, la pointe est mal sentie, bat dans le sixième espace, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire. Bruits mal frappés; léger souffle au premier temps, se propage du côté de l'aisselle; galop. Pouls : 100, tendu.

Les membres inférieurs présentent un œdème blanc, laissant facilement l'empreinte du doigt, l'œdème remonte jusqu'au scrotum.

23 février 1902. — Urines rares; contiennent un gros disque d'albumine. On donne 60 centigrammes de théocine par jour.

24 février. — Urines : 1.200, très claires et limpides; contiennent moins d'albumine. Le cœur est régulier.

25 février. — Urines : 2.700; dit en avoir perdu beaucoup en allant à la selle. Un peu d'agitation pendant la nuit.

26 février. — Urines : 1.500. Le malade a eu un ictus semblable à celui qu'il avait eu à son entrée.

27 février. — Urines : 1.500. La théocine a toujours été très bien supportée; pas de troubles digestifs.

28 février. — Urines : 1.300. L'amélioration a été très rapide; les œdèmes ont disparu. Le malade sort.

OBSERVATION XX.

Service de M. le Dr Lyonnet (salle Ste-Marie, n° 6).

Veuve M..., 69 ans, cuisinière.

Antécédents : mère morte à 24 ans, fièvre typhoïde; père mort à 70 ans. Pas de maladies dans sa jeunesse, sauf variole à 15 ans. A eu un seul enfant. Mari mort à 49 ans d'affection pulmonaire.

Il y a quatre ans, sciatique; en 1902 elle fut légèrement enflée aux chevilles, mais l'œdème disparut bientôt.

12 janvier 1903. — Brusquement la malade fut prise de dyspnée; les jambes devinrent très tuméfiées, mais elle

continua à travailler jusqu'au jour de son entrée à l'hôpital.

24 mars. — On constate un œdème généralisé considérable; la face est bouffie, les cuisses et les bras sont énormes, le ventre est dur, le tissu sous-cutané fortement infiltré. Aux poumons, râles d'œdème aux bases. Au cœur, arythmie très accentuée, la pointe bat dans le cinquième espace; pas de souffles. Constipation opiniâtre. Urines rares; contiennent un léger disque d'albumine.

25 mars. — On donne à la malade 50 centigrammes de feuilles de digitale en infusion, et en même temps on lui fait deux injections sous-cutanées, contenant chacune 20 centigrammes de théocine. Diurèse immédiate et très abondante; la malade a été mouillée toute la nuit, au dire de la garde occupée tout le temps à un change continuuel de ses linges.

26 mars. — Amélioration sensible; moins de dyspnée, cœur plus régulier.

27 mars. — Deux cachets de théocine de 30 centigrammes. Coliques violentes localisées au bas-ventre; pas de céphalée ni de nausées.

28 mars. — Digitale : 50 centigrammes. L'état s'améliore, l'œdème a disparu en partie, la respiration est devenue normale.

Avril. — Il ne persiste plus qu'un léger œdème des jambes.

OBSERVATION XXI.

Service de M. le Dr Lyonnet (salle St-Pierre, n° 26).

L. André, mouleur, 76 ans. Rien dans ses antécédents; a fait un premier séjour dans le service en 1902. Il revient de Longchêne le 20 décembre, se plaignant d'essoufflement.

A l'examen, on constate un gros œdème des membres inférieurs et même un peu d'œdème lombaire. Œdème très marqué des conjonctives.

Au cœur, battements réguliers, mais un peu précipités. Aux poumons, râles d'œdème nombreux à gauche, sibilances à droite; se plaint d'uriner peu. Disque d'albumine.

25 janvier 1903. — Le malade, qui a été traité par la théobromine et la digitale, se plaint d'oppression; quelques crachats hémoptoïques. Il persiste de l'œdème des malléoles, qui augmente beaucoup lorsqu'il se tient levé pendant quelques heures dans la journée.

26-27 janvier. — Urines : 1.400. Pouls : 80. Tension : 18. Théocine : 90 centigrammes.

28 janvier. — Urines : 3.700. Pouls : 88. Tension : 16.

Dit avoir moins toussé; l'oppression a diminué, pas d'insomnie. Théocine : 30 centigrammes.

29 janvier. — Urines : 1.600. Pouls : 80. Le médicament est bien supporté; le malade se trouve amélioré. Théocine : 60 centigrammes.

30 janvier. — Urines : 1.300. Pouls : 88. Tension : 18. Insomnie, fourmillements dans les extrémités.

31 janvier. — Urines : 1.450.

1^{er} février. — Théocine : 30 centigrammes.

3 février. — Urines : 3.400. Pouls : 84. Tension : 18. Fourmillements; respire mieux et l'œdème a disparu. Les jours suivants, la diurèse baisse très rapidement, aussi le malade demande-t-il de la théocine, mais faisant remarquer que les doses précédentes étaient trop fortes, on lui donne seulement 30 centigrammes en deux fois, le 6 février.

7 février. — Urines : 2.100. Fourmillements et agitation; pas de nausées ni de céphalée.

Le malade fut ensuite agité pendant assez longtemps et ne dormait pas la nuit, bien que le médicament eût été supprimé depuis longtemps; il conserva cet état pendant le reste de son séjour et partit à Longchêne le 3 mars.

OBSERVATION XXII.

Service de M. le Dr Lyonnet. Salle Saint-Pierre, n° 29.

Insuffisance mitrale; ascite.

M..., Benoît, 67 ans, jardinier.

Entré le 23 août 1902, venant du service de M. le Dr Tixier, où il fut opéré pour étranglement herniaire.

A l'examen, teinte terreuse, pas d'œdème des jambes, ascite volumineuse, dyspnée, la matité hépatique remonte jusqu'au 5^e espace intercostal.

Au cœur, tachycardie très marquée, embryocardie, quelques intermittences, pointe dans le 5^e espace. Aux poumons, matité à la base droite, diminution du murmure, pas de souffle, quelques râles humides; anorexie.

Le malade a eu des alternatives d'amélioration et d'aggravation pendant son séjour à l'hôpital, il a été traité par la digitale, la théobromine, l'extrait d'apocynum et la caféine : cette dernière n'avait pu être supportée. En décembre, trois ponctions.

Vers le 25 janvier 1903, nouvelle période d'aggravation, abdomen très tendu, volumineux, dyspnée, troubles gastriques, insomnie, frottements pleuraux à droite.

27 Janvier. — Urines 1700 cc., pulsations 80, arythmie, tension, 16, pas d'albumine, ponction décidée pour le lendemain en cas d'échec de la théocine que l'on donne à dose de 0 gr. 90.

28. — Urines 5100 cc., pas d'albumine, pouls 80, tension 16; la polyurie s'est établie immédiatement, le ventre est beaucoup plus souple, la dyspnée a disparu, le malade est très satisfait — théocine 0,30.

29. — Urines 3500, pouls 84, moins arythmique, l'ascite a diminué de moitié et l'œdème de la racine des cuisses a complètement disparu — pas d'insomnie, ni d'agitation, aucun trouble digestif — théocine 0,60.

30. — Urines 3400, pouls 84, tension 16.

1-2 Février. — Urine 1600, le ventre commence à durcir de nouveau, un peu de dyspnée — théocine 0,90.

3. — Urines 3900 cc., pouls 88, l'ascite diminue de nouveau — théocine 0,60 cgr.

4. — Urines 2200, pouls 76, arythmie — théocine 0,60 cgr.

5. — Urines 2000, troubles, nausées légères. On supprime lathéocine bien supportée, mais dont l'action paraît s'épuiser.

Dans la suite le malade fut traité par la digitale sous toutes ses formes la digitaline n'amena jamais de diurèse, alors que l'infusion et les pilules de digitale maintenaient le taux des urines à 2 litres par jour. Malgré cela l'ascite rede-

vint volumineuse et nécessita une ponction après laquelle un mélange composé de digitale théobromine et vin de Debreyne amena une amélioration analogue à celle qu'avait procuré la théocine, mais qui fut persistante, le malade urinait journellement 4 litres et se considérait comme guéri, il sortit le 23 mars.

OBSERVATION XXIII.

Service de M. le Dr Lyonnet

Néphrite chronique

P. Joseph, 58 ans, tisseur, salle St-Pierre, n° 3.

Antécédents. — Parents morts d'affections cardiaques, personnellement pas de maladies, pas d'alcoolisme, pas de syphilis, il est très affirmatif sur ce point bien que sa femme ait été traitée avec succès par l'iodure de potassium pour une perforation du voile du palais.

En novembre 1901, hémorrhagie cérébrale avec ictus, hémiplegie droite et aphasie remplacée actuellement par un peu de dysarthrie.

Rien au cœur, pouls accéléré et hypertendu.

Depuis son entrée (14 juin 1902) urines assez abondantes et albumineuse.

26 Janvier. — Le malade est au régime lacté avec alcaline, tisanes diurétiques et potion à l'iodure de K.

Urines 1600, densité 1011, albumine 0,4, tension 22, pouls 84.

27. — Théocine 3 fois 30 cgr. dont deux l'après-midi.

28. — Urines 2100, densité 1012, albumine 0,4, tension 22, pouls 88, pas de nausées, mais insomnie — théocine 0,60.

29. — Urines 1900, théocine 0,30.

2 Février. — Théocine 0,90, la quantité d'urine n'a pas été sensiblement augmentée, 1900 au lieu de 1600, céphalée hémicranienne gauche, pas de troubles digestifs.

Comme chez les autres malades aucune modification de la respiration, ni de la température.

OBSERVATION XXIV.

Service de M. le Dr Mouisset.

F. Louise, 60 ans, couturière. Salle Sainte-Marie, n° 6.

Antécédents. — Père mort saturnin. Mère morte à 85 ans de maladie aiguë. Personnellement rhumatisme à 30 ans, plusieurs atteintes depuis, la dernière date du mois de janvier 1901 et fut légère. Coliques hépatiques vers 40 ans.

L'affection actuelle débuta par de l'oppression et des palpitations assez intenses pour lui rendre tout travail impossible; depuis elle a pris pas mal de digitale sans en retirer un bénéfice bien marqué et à cause de l'aggravation des phénomènes précédents elle entre à l'Hôtel-Dieu le 3 décembre 1902.

Diagnostic. — Endocardite aortique double souffle à la base, frémissement, dilatation de l'aorte; dilatation des jugulaires, insuffisance tricuspide probable, tachycardie, arythmie très marquée, hypertrophie. Eréthisme cardiaque.

Néphrite albuminurie abondante, foie très volumineux et pas très douloureux. Rien aux autres organes. Œdèmes jusqu'à la partie moyenne de la jambe.

Chez cette malade on admit une double lésion cardiaque et rénale évoluant séparément; les phénomènes d'asystolie se dissipèrent, mais sans parallélisme entre eux. Les œdèmes disparurent sans qu'il eût jamais de polyurie, urines peu abondantes très rouges et gros disque d'albumine.

Malgré l'emploi de tous les diurétiques, la quantité des urines est tombée au mois de février à 300 cc. Le 26 février et les jours suivants théocine 0,60 en solution, polyurie peu abondante, 1400 et 1200 les deux premiers jours, ensuite elle oscille entre 700 cc. et 1 litre, la théocine qui avait procuré de la céphalée surtout accentuée les derniers jours et de la diarrhée, est supprimée le 1^{er} mars.

On la remplace par des pilules de digitale, la diurèse se maintient à 800 cc. environ, dépasse même quelquefois

1 litre. L'état est satisfaisant. Les œdèmes ont complètement disparu.

Le 18 mars. — Ictus : hémiplegie droite avec aphasie, au bout de quelques jours escharre sacrée. Mort le 8 avril.

Autopsie. — Ramollissement énorme du pied de la 2^e et 3^e frontale et du lobule de l'insula; frontale ascendante intacte. Athérome des artères cérébrales.

Cœur hypertrophié 450 gr. Pas d'insuffisance aortique nette, léger degré de rétrécissement, les valvules auriculo-ventriculaires sont normales, à l'aorte athérome très marqué, quelques plaques ossifiées.

Petits reins rouges atrophiés 90 et 110 gr., capsule très adhérente impossible à détacher, quelques petits kystes infarctus dans le rein droit.

Rien aux poumons. Foie un peu congestionné.

OBSERVATION XXV.

Service de M. le Dr Josserand.

P. Caroline, 71 ans, blanchisseuse. Salle des IV^{es}-Femmes, n° 12.

Premier séjour à l'Hôtel-Dieu en 1901, on porte le diagnostic d'athérome et artério-sclérose, myocardite chronique, néphrite interstitielle.

Le 4 avril 1903 elle rentre à l'hôpital parce qu'elle ne peut plus souffler depuis huit jours; à son arrivée elle est très dyspnéique, les lèvres sont cyanosées.

Cœur gros, pointe dans le sixième espace, choc diffus; à l'auscultation souffle systolique à la pointe se prolongeant mal, doux et fort, non en jet de vapeur, battements épigastriques, pouls veineux jugulaire.

Foie gros douloureux, ascite et météorisme.

Jambes très œdématiées, l'œdème remonte jusqu'aux parois abdominales et dans la région lombaire.

Poumons. Râles fins sans prédominance aux bases.

Digitaline, 1 milligramme. Pas de diurèse.

6 avril. — Théocine 0 gr. 30, polyurie abondante, les œdèmes diminuent beaucoup, plus de dyspnée.

9 Avril. — Céphalalgie, on supprime la théocine que l'on remplace par 6 pilules de digitale, la diurèse a continué.

15 Avril. — Les œdèmes ont disparu, quelques intermit-
tences, l'état du cœur est satisfaisant.

CONCLUSIONS

I. La théophylline est comme la théobromine une diméthylxanthine, primitivement isolée de l'extrait de thé, elle est actuellement préparée par synthèse et a reçu le nom de théocine.

II. Sa toxicité et ses propriétés convulsivantes sont intermédiaires entre celles de la caféine et de la théobromine. A dose toxique elle accélère la respiration et le pouls et abaisse la tension artérielle.

III. A dose physiologique, elle n'a pas d'action sur la circulation et la respiration, sa propriété la plus importante, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, est son pouvoir diurétique, pouvoir qu'elle exerce en agissant sur l'épithélium rénal.

IV. Elle se recommande surtout dans les hydropisies d'origine cardiaque et d'origine rénale, elle produit aussi de bons effets dans les ascites consécutives à la cirrhose du foie. Elle réussit assez souvent là où les autres diurétiques ont échoué.

V. Elle doit être prescrite à dose moyenne de 60 à 90 centigrammes, car à dose élevée elle est mal

supportée par l'estomac ; lorsque son emploi sera indiqué chez des sujets intolérants, on pourra avoir recours aux injections hypodermiques.

VI. En résumé c'est un bon médicament diurétique, et qui mérite de figurer à côté de la théobromine.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

H. SOULIER.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACH. — Ueber die diuretische Wirkung einiger purinderivate. *Archiw für exper. path und pharm.* Bd XLIV 319-348
- ALBANESE. — Ueber die Wirkungen des 7 und des 3 Methylxanthins (Mêmes archives) Bd XLIII 305
- APOTHEKER ZEITUNG. — Theocin, Berlin 6 décembre 1902.
- BÉHAL. — *Traité de chimie organique*, Paris 1896.
- CAUSSE. — De la constitution des alcaloïdes végétaux. *Annales de l'Université de Lyon*, 1900 (Rey, edit.).
- CHEVALIER. — *Revue de thérapeutique*, 1^{er} février 1903.
- DIEULAFOY. — *Manuel de pathologie interne*, tome I.
- DOERLING. — *Münch med Wochenshr*, nov. 1902.
- DRESSER. — *Congrès des naturalistes de Carlsbad* 1902.
- E. FISCHER. — *Synthesen in der puringruppe. Berichte d. Deutsch chem Ges* XXXII, 435.
- A. GAUTIER. — *Chimie biologique*.
- GIRAUD. — *Contribution à l'étude de la caféine*, thèse de Lyon, 1881.
- GUBLER. — *Action diurétique de la caféine*, Soc. de therap., 1877-1878.
— *Commentaire thérapeutique*.
- GILBERT ET GARNIER. — *Société de biologie*, 29 janvier 1898.
- HAYEM. — *Leçons de thérapeutique*, tome II : la médication antihydrotique.

HUCHARD. — Traité des maladies du cœur et des vaisseaux, 1889.

- Les médicaments cardiaques, in traité de thérapeutique appliquée d'A. Robin, fasc. X.
- Société de thérapeutique, 8 janvier 1896. Action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales.
- Société de thérapeutique, 13 décembre 1897. Intoxications par la théobromine.

HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique (Collect.-Testut).

KOSSEL. — Archives de Du Bois Reymond 1884, p. 194.

M^{me} KOUINDJY-POMERANETZ. — De la valeur diurétique de la théobromine, thèse de Paris, 1890.

KRAMER. — Münch med Wochenshr, mars 1903.

LAURE. — De la médication diurétique, thèse d'agrégation, 1878.

LEBLOND. — Etude physiologique et thérapeutique de la caféine, thèse de Paris 1883.

MEINERTZ. — Therapie Monatshefte, février 1903.

MERKLEN. — Action dissociée de la digitale. Société des hôpitaux, 11 Sept. 1894.

MINKOWSKY. — Therapie der Gegenwart, Novembre 1903.

G. SÉE. — Académie de médecine, 22 janvier 1899. Les médicaments cardiaques.

- Académie de médecine, 1^{er} Août 1893. Traitement des hydropisies cardiaques graves par la théobromine.

SOULIER. — Traité de thérapeutique et de pharmacologie.

SCHROEDER. — Arch. für exp. path. und pharm. Bd XXII et XXIV, p. 85.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE I. — Historique	11
CHAPITRE II. — Etude chimique.....	17
CHAPITRE III. — Action physiologique	29
— a) Action sur les animaux.....	29
— b) Action sur l'homme saint.....	44
— c) Action sur la sécrétion urinaire....	51
CHAPITRE IV. — Effets thérapeutiques.....	65
CHAPITRE V. — Mode d'administration et dose.....	73
CHAPITRE VI. — Indications et contre-indications....	81
OBSERVATIONS.....	91
CONCLUSIONS	121
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	123

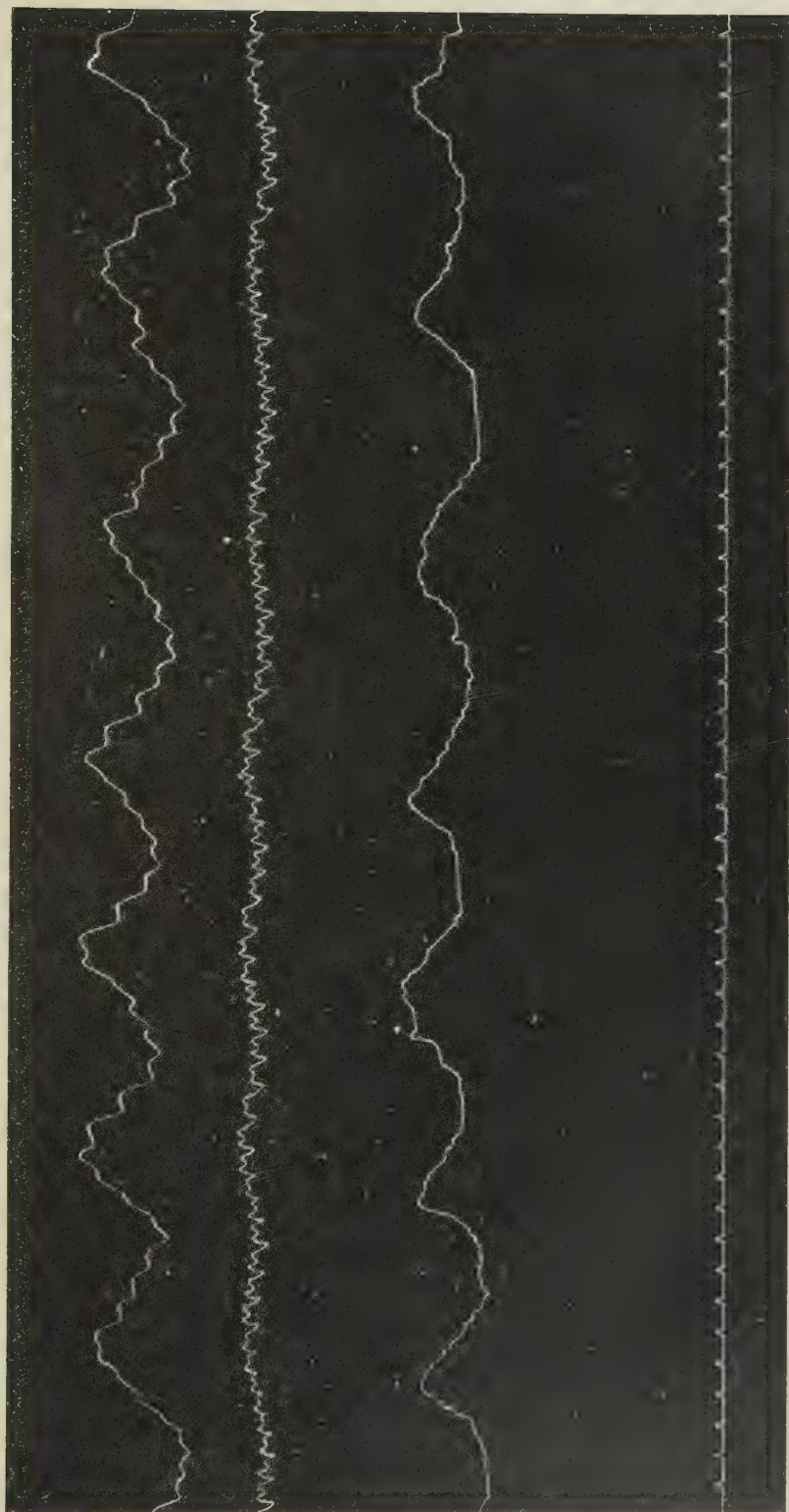


PLANCHE II. — Tracé pris 5 minutes après injection de 0 gr. 05 de théocine par kilogr. d'animal.

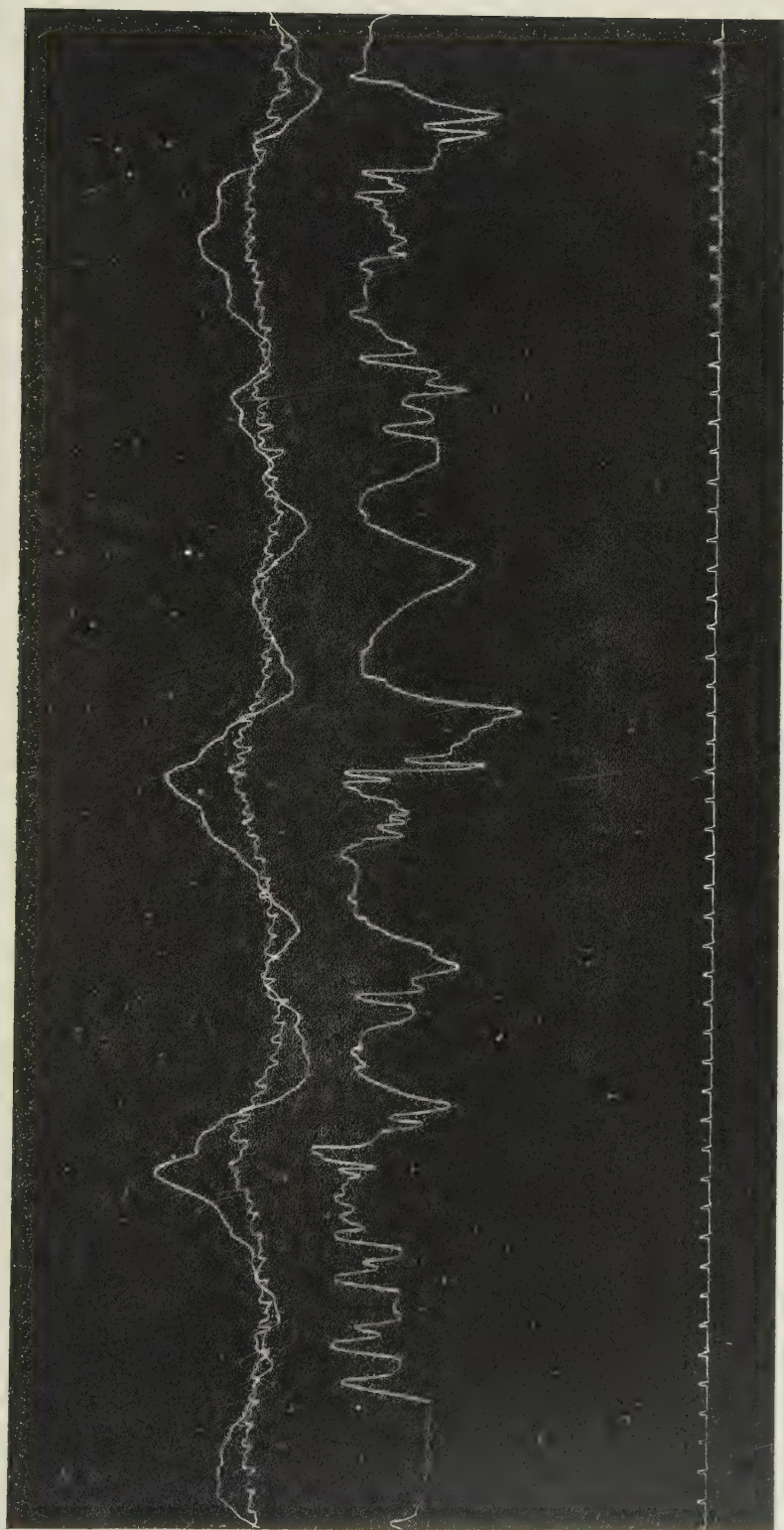


PLANCHE III. — Théocine 0 gr. 075 par kilogr.

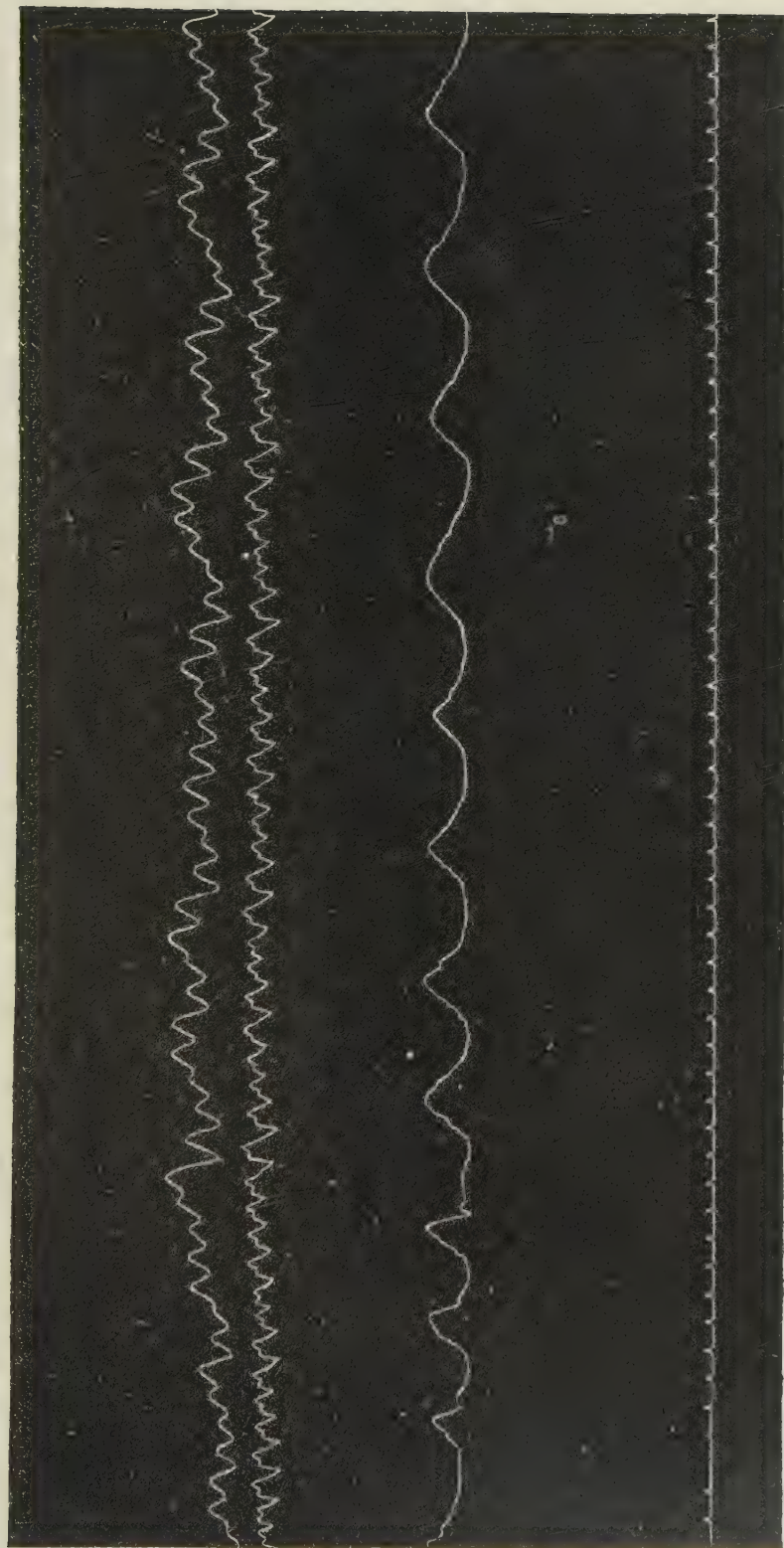


PLANCHE I. — Tracé normal.

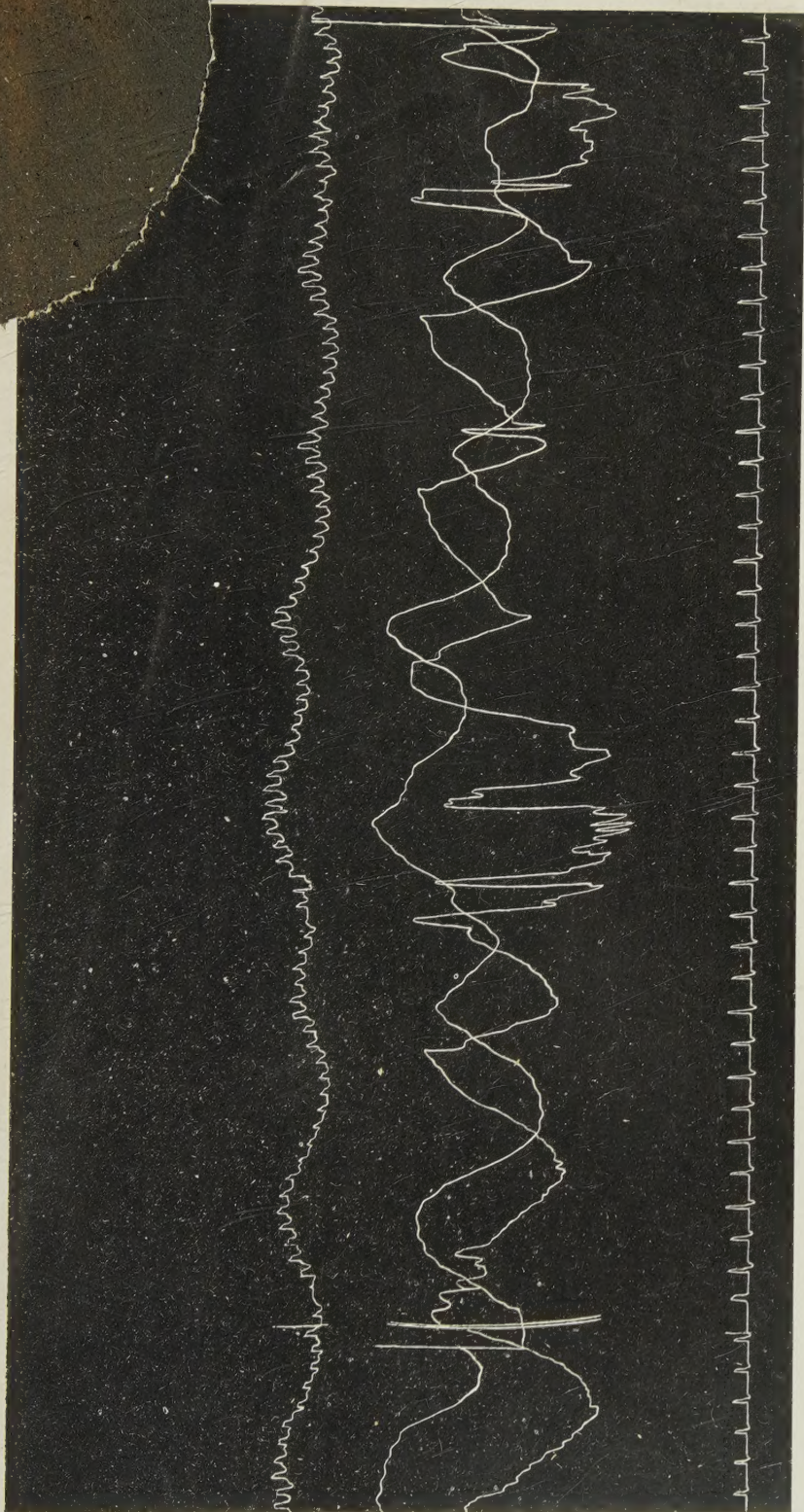


PLANCHE IV. — Expérience II. — Tracé pris après la deuxième injection de théocline.

